

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ

CRISTINA GARCIA DE MIGUEL

Barcelona, Octubre 2008

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

Programa de Doctorat de Química Orgànica a la Indústria Químico-Farmacèutica

Bienni 2004-2006. Tutora: Dra. Immaculada Dinarès Milà

ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ

Memòria presentada per Cristina Garcia de Miguel

per optar al títol de Doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dra. M^a Ermitas Alcalde Pais

Dra. Immaculada Dinarès Milà

Doctoranda: Cristina Garcia de Miguel

CRISTINA GARCIA DE MIGUEL

Barcelona, Octubre 2008

Als meus pares, a la meva germana i
al Carles

- El treball descrit a la present Memòria ha estat realitzat durant el període de Maig del 2004 fins Febrer del 2008 al Laboratori de Química Orgànica del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Universitat de Barcelona i ha estat subvencionat per:

-Beca Predoctoral per a la Formació de Personal Investigador (FPI), associada al projecte BQU2002-0347 del Ministerio de Educación y Ciencia, període Maig del 2004-Abril 2008.

El present treball d'investigació ha estat finançat per:

-*Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya*,
Projecte 2005SGR00158.

-*Dirección General de Investigación* del Ministerio de Educación y Ciencia,
Proyecto N° BQU2002-0347 i CTQ2006-1182/BQU.

-*Vicerektorat de Recerca* (2006), Universitat de Barcelona.

Amb aquest escrit hem dirigeixo a tots vosaltres... aquells que m'heu acompanyat en aquest camí i que heu fet possible la realització d'aquesta Tesi:

A la Dra. Ermitas Alcalde Pais, Catedràtica del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia, per haver-me obert les portes del seu grup de recerca, per tenir sempre una paraula amable i tractar-me com una filla.

A la Dra. Immaculada Dinarès Milà, Professora Titular del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia, per guiar-me en tot moment en aquest camí i demostrar-me cada dia com han de ser les persones humanes.

A la Dra. Neus Mesquida, Professora Agregada del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia, per donar-me sempre bons consells i respondre totes les meves preguntes.

Al Ministerio de Educación y Ciencia per la concessió de la beca predoctoral per a la formació del personal investigador (FPI), així com el Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya i el Vicerectorat de Recerca de la Universitat de Barcelona per el seu suport financer.

Al personal dels Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona: als Drs. Miguel Feliz (per desvetllar-me les incògnites de la ressonància i Mestre-C, ese gran desconocido), Victòria Muñoz-Torrero (per la seva ajuda amb el 500 MHz) i M^a Antònia Molins (pels seus interminables e-mails). Finalment, agrair d'una manera molt especial a l'Ana Linares per ajudar-me en tot moment al 300 i 400 MHz i ensenyar-me tots els seus "truquis", així com, ser una bona companyia en les meves llargues estades a RMN i millor persona. Agrair també a la Dra. Asunción Marín, per intentar amb més o menys èxit la realització de les masses dels meus compostos. A la Dra. Irene Fernández per la realització de les masses exactes i ESIs variis, i a la Laura Ortiz per haver-los de fer, us dec un vermutillo. També als Drs. Xavier Solans i

Mercè Font-Bardia per la realització dels Raigs X, la seva amabilitat i cortesia en tot moment. I finalment a la Dra. M^a Rosa Marimón i Sra. Laia Balart per la realització dels HPLC de separació iònica.

A la Sra. Pilar Domènech del Servei de Microanàlisi del CESIC de Barcelona per la realització dels anàlisis elementals.

A tots els companys del laboratori de Química Orgànica us dono les gràcies: a la gent del laboratori A, especialment a l'Arantxa per fer-me riure i compartir les meves angoixes a la biblioteca, a la Laura N. per fer unes truites de patata immillorables, al Carlos A. de que iba el chiste pato, pata, pollo,... A Slavo por hacerme reír de la forma más peculiar, a Viviane por su cariño, a Bego y Oscarín (por sacarme la lengua en los pasillos) por hacer la competencia en cuestiones de cotilleo amoroso en el labo y así desviar la atención, je je.

A la gent del laboratori B: a Lucía por ser mi amigo invisible más secreto, gracias cariñete eres un Sol. A Tania, la primera italianini de la saga (no me choricees los bolis), a Estefano el segundo italianini de la saga (por estar como un cencerro y hacerme reír), al Xavi Vila per matar per mi tots els bitxos del labo i a la Laura P. no canviïs mai ets la millor, que canviïn els altres que també els toca (ja saps que penso que estàs desaprofitada, lo tuyo es el humor!!!), titi gràcies per estar amb mi a les bones i a les males.

A la people del D: Ben ets el millor... trobaré a faltar l'anàlisi de la moda diari, el teu sentit de l'humor català-anglès, que m'escandalitzis amb les teves històries, etc. Al Gorka, no deixis mai de discutir i defensar el que creus, això et defineix com el que ets... un tio collonut (i tradueix el que calgui al Ben). Al Francesc per transmetre aquesta serenitat, que una histèrica com jo necessita. A l'Eva que fa temps que no en veiem, però amb qui he compartit grans converses i rialles als esmorzars. Per extensió lògica, a la Faiza per les seves galetes al despatx. A l'Olga (la especuladora) por hacerme reír en la sala polivalente. I a la Davinia (tengo que ver tu piso, como sea, cuándo quedamos?) qué la farra no se acabe!!!.

I finalment, a les millors persones amb qui he pogut compartir el dia a dia: a la Marisa per ser la germana gran modernilla del labo, a Àlex per hacerme reír con lo que fuere y motivarme a que aprenda. A la Mar per ser com la meva imatge en un mirall i comprendre'm de la millor manera. A la Sara (per ser la persona de qui he rebut els millors consells, gràcies per ser una bona amiga!) i la Sandra (per comprendre'm, ajudar-me, transmetre'm paciència i ser també, a més, una bona amiga) he tingut molta sort de conèixer-vos i compartir tot aquest viatge amb vosaltres i, finalment, la darrera adquisició de les IDM (LF) l'Anna Ibáñez, la meva petita saltamontes, gràcies a qui he recuperat el bon humor en moments difícils, m'has ensenyat més del que jo he pogut fer per tu, segur!.

Per altra banda, part d'aquesta gran experiència també la dec a les bones persones del Laboratori de Química Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia: a la Tània (i en Pau), la pubilla de Berga, de qui he après que més val fotre un bon crit (casum...). Al Carles G. per omplir tots els silencis amb grans converses i sobretot rialles (titi, a ver si nos subimos los pantalones!). Al Xavi Formosa (i muller) per ser un bon amic per qui tu i jo ja sabem. A la Loli i en Toni, espero que puguem compartir junts molts altres viatges, y ponerme al dia con todos los cotilleos, je je. Al Jordi, lo tuyo es un escándalo, pero que te quiten lo bailao!!. A la Rosa per compartir xerrades als migdies i al Jose per fer-me riure, y ala a ver si ampliamos ya la familia!!!. Finalment també vull agrair al Santi, Carmen i Diego que em desvetllin tots els cotilleos de la vida en general, crec que no havia rigut mai tant.

Bé, també haig d'agrair aquells a qui encara, espero, que em considerin com la seva amiga, us dec molt del meu temps futur... als amiguetes de Súnion, i molt especialment a l'Édgar i la Mònica.

Vull recordar la gent de la Farmàcia Emma Ribas: la Paola, el Ricard i la mateixa Emma, i també les nenes (Emma i Júlia), m'heu obert casa vostra més que donar-me un lloc de treball, gràcies per tot i ser tan bona gent.

També vull donar les gràcies a les persones que m'han ensenyat com és la vida, que m'han criat i han fet la persona que sóc avui en dia... als meus

pares (la Pilarin i l'Amandito), us estimo més que a ningú i sou el millor exemple que he pogut tenir mai. També haig de pensar en les meves iaies, la Madalena i la Delia, qui sempre m'han donat el millor i molt especialment el meu iaio Santiago, qui hagués estat molt orgullós de veure'm arribar fins aquí. No puc descuidar la meva millor amiga i germana, l'Anna, qui m'estima (i a qui jo estimo) i des de sempre ha estat al meu costat.

Finalment, vull agrair a la persona que ha aguantat, últimament, les meves neures, que m'ha donat suport i confiança, que m'ha fet la punyeta i m'ha fet riure, que m'ha entregat el seu cor i secrets... la persona de qui depèn la meva felicitat, perquè si tu ets feliç... jo també, t'estimo Carles!!.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ I ANTECEDENTS	3
1.1 OBJECTIUS CONCRETES.....	10
2. ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ: SÍNTESI	21
2.1. PREPARACIÓ DE BLOCS FONAMENTALS	22
2.1.1 ANTECEDENTS: MÒDULS MOLECULARS D' <i>N</i> -ARILAZOLE	23
2.1.2 5,17-DI(IMIDAZOLIL)-25,26,27,28-TETRAPROPOXICALIX[4]ARÈ.....	26
2.1.3 5,17-DI(IMIDAZOLIL)-25,27-DI- <i>n</i> -PROPOXICALIX[4]ARÈ-26,28- CROWN-5	33
2.2 PREPARACIÓ DELS SISTEMES DICATIÒNICS DE BIS(IMIDAZOLI)- CALIX[4]ARÈ	38
2.3 ESTUDI ESTRUCTURAL DELS ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI- CALIX[4]ARÈ	42
2.3.1 SALS DE BIS(IMIDAZOLI)CALIX[4]ARÈ: ANÀLISI ESTRUCTURAL PER RMN DE ¹ H I ¹³ C	47
2.4 BALANÇ DE RESULTATS	52
3. ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ: BIS(CARBENS <i>N</i>-HETEROCÍCLICS) COM A L·LIGANDS BIDENTATS	55
3.1 SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DELS COMPLEXOS DE BIS(IMIDAZOLIDEN)- PAL·LADI (<i>NHC</i> -Pd- <i>NHC</i>)	56
3.2 ANÀLISI PER DIFRACCIÓ DE RAIGS X DEL COMPLEX 13a	64
3.3 VALORACIÓ COM A SISTEMES CATALÍTIQS A LA REACCIÓ DE SUZUKI- MIYAURA.....	67
3.4 BALANÇ DE RESULTATS	73
4. ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ COM A RECEPTORS D'ANIONS	77
4.0 METODOLOGIA PER AVALUAR LA INTERACCIÓ RECEPTOR-LLIGAND PER RMN DE ¹ H.....	77

4.1	ESTUDIS DE RECONeixEMENT MOLECULAR D'ANIONS DELS SISTEMES DICATIòNICS DE BIS(IMIDAZOLI)-TETRAPROPOXICALIX[4]ARÈ	81
4.1.1	RECONeixEMENT MOLECULAR D'ANIONS DEL CALIX[4]ARÈ DICATIòNIC 11a	84
4.1.1.1	ASSAIG DE COMPETICIó DELS CALIX[4]ARENS DICATIòNICS 11a·2X [X = Cl ⁻ , Br ⁻ , BzO ⁻].....	90
4.1.2	RECONeixEMENT MOLECULAR D'ANIONS DEL CALIX[4]ARÈ DICATIòNIC 11b	93
4.2	ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ COM A RECEPTORS D'ANIONS I PARELLS IòNICS.....	96
4.2.1	BIS(IMIDAZOLI)-CALIX[4]ARÈ-CROWN-5 12a·2X COM A RECEPTOR D'ANIONS	97
4.2.2	BIS(IMIDAZOLI)-CALIX[4]ARÈ-CROWN-5 12a·2PF₆ COM A RECEPTOR DE CATIONS	102
4.2.3	BIS(IMIDAZOLI)-CALIX[4]ARÈ-CROWN-5 12a·2PF₆ COM A RECEPTOR DE PARELLS IòNICS.....	107
4.3	BALANÇ DE RESULTATS	115
5.	BESCANVI D'ANIONS EN ESTRUCTURES BASADES EN SALS D'IMIDAZOLI	119
5.1	REÏNES DE BESCANVI IòNIC	119
5.1.1	PREPARACIó DE LA R.B.I. AMB DIFERENTS ANIONS	121
5.2	LÍQUIDS IòNICS: SELECCIó DEL ANIó MITJANÇANT L'ÚS DE R.B.I.....	124
5.3	APLICACIó DE REÏNES DE BESCANVI IòNIC EN ALTRES SISTEMES CATIòNICS I DICATIòNICS BASATS EN SALS D'IMIDAZOLI	131
5.4	BALANÇ DE RESULTATS	135
6.	EXPERIMENTAL SECTION	139
6.1	GENERAL CONSIDERATIONS	139
6.2	SYNTHESIS OF <i>N</i> -ARYLAZOLES	141

6.2.1	GENERAL PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF 14a-d	142
6.3	PREPARATION OF DI(IMIDAZOL-1-YL)-25,26,27,28-TETRAPROPOXY CALIX[4]ARENE DERIVATIVES	143
6.3.1	SYNTHESIS OF 5,17-DI(IMIDAZOL-1-YL)-25,26,27,28-TETRAPROPOXY CALIX[4]ARENE 9	144
6.3.2	SYNTHESIS OF DICATIONIC 5,17-BIS(3-BUTYL-1-IMIDAZOLIUM)- 25,26,27,28-TETRAPROPOXYCALIX[4]ARENE 11a·2Br	148
6.3.3	SYNTHESIS OF DICATIONIC 5,17-BIS[3-(2-PROPYL)-1-IMIDAZOLIUM]- 25,26,27,28-TETRAPROPOXYCALIX[4]ARENE 11b·2Br	149
6.3.4	ATTEMPT OF SYNTHESIS OF 5,17-BIS[3-DIPHENYLMETHYL-1- IMIDAZOLIUM]-25,26,27,28-TETRAPROPOXYCALIX[4]ARENE DIBROMIDE 11c·2Br	151
6.4	PREPARATION OF TRI- AND TETRA(IMIDAZOL-1-YL)-25,26,27,28- TETRAPORPOXYCALIX[4]ARENE DERIVATIVES.....	152
6.4.1	SYNTHESIS OF TRI- AND TETRA(IMIDAZOL-1-YL)-CALIX[4]ARENE DERIVATIVES 23 AND 24	152
6.4.2	SYNTHESIS OF 5,11,17-TRIS(3-BUTYL-1-IMIDAZOLIUM)- CALIX[4]ARENE 27·3Br	154
6.5	SYNTHESIS OF DI(IMIDAZOL-1-YL)-25,27-DI- <i>n</i> -PROPOXYCALIX[4]ARENE- 26,28-CROWN-5 DERIVATIVES	156
6.5.1	SYNTHESIS OF PRECURSOR 25 (“CONE” AND “1,3-ALTERNATE CONFORMATIONS”).....	156
6.5.2	SYNTHESIS OF 5,17-DI(IMIDAZOL-1-YL)-CALIX[4]ARENE-CROWN-5 10	158
6.5.3	SYNTHESIS OF DICATIONIC 5,17-BIS(3-BUTYL-1-IMIDAZOLIUM)- CALIX[4]ARENE-CROWN-5 12a·2Br	160
6.5.4	ATTEMPT OF SYNTHESIS OF 5,17-BIS[3-(2-PROPYL)-1-IMIDAZOLIUM]- 25,27-DI- <i>n</i> -PROPOXYCALIX[4]ARENE-CROWN-5 DIBROMIDE 12b·2Br	161

6.6	SYNTHESIS OF BIS(<i>N</i> -HETEROCYCLIC CARBENES) AS BIDENTATED LIGANDS	163
6.6.1	SYNTHESIS OF BIS(CARBENE) PALLADIUM (II) COMPLEXES 13a,b . 164	
6.7	EVALUATION OF 11a,b·2Br AS LIGANDS IN CATALYST SYSTEMS GENERATED <i>IN SITU</i> OR USING WELL-DEFINED COMPLEXES 13a,b	170
6.8	IMIDAZOLIUM-CALIX[4]ARENE SALTS 11a,b·2X : EVALUATION OF ANION BINDING PROPERTIES.....	172
6.8.1	GENERAL PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF 11a·2X [X = PF₆⁻, Cl⁻, BzO⁻] AND 11b·2PF₆ FROM 11a,b·2Br	172
6.8.2	ANION BINDING STUDY.....	179
6.8.3	ANION MOLECULAR RECOGNITION: COMPETITION STUDY	190
6.9	IMIDAZOLYL-CALIX[4]ARENE-CROWN-5 DERIVATIVES: EVALUATION OF ION-PAIR BINDING PROPERTIES.....	191
6.9.1	PREPARATION OF 12a·2PF₆	192
6.9.2	POTASSIUM COMPLEXES: SYNTHESIS OF 10·KPF₆ AND 12a·KPF₆·2PF₆	193
6.9.3	ANION RECOGNITION OF BIS(IMIDAZOLIUM)-CALIX[4]ARENE-CROWN-5· 12a·2PF₆	196
6.9.4	ION-PAIR RECOGNITION OF BIS(IMIDAZOLIUM)-CALIX[4]ARENE-CROWN-5· 12a·2PF₆	201
6.10	ANION EXCHANGE ON IMIDAZOLIUM BASED FRAMEWORKS	203
6.10.1	SYNTHESIS OF IONIC LIQUIDS	204
6.10.2	PREPARATION OF ANION EXCHANGE RESIN AMBERLYST [®] A-26....	207
6.10.3	COUNTERION EXCHANGE IN IMIDAZOLIUM SALTS	207
6.10.3.1	ANION DETECTION BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC).....	215
7.	CONCLUSIONS	223
8.	BIBLIOGRAFIA	227

9. DIFUSIÓ DE RESULTATS..... 237

10. ANNEX 1: PUBLICACIONS..... 241

CONTINGUT DEL CD

1. CÒPIA DIGITALITZADA DE LA TESI.
2. ANNEX 2: DATA ON ANION BINDING PROPERTIES.
3. ANNEX 3: DATA ON ION-PAIR BINDING PROPERTIES.
4. SPECTROSCOPIC DATA.

CAPÍTOL 1

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ I ANTECEDENTS

En els darrers anys, els sistemes que incorporen a la seva estructura unitats d'imidazoli han experimentat un ràpid desenvolupament amb importants avenços en el camp dels carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) <02AG(E)1290, 04CCR2247, 06MI333, 07TOC83, 07CCR718, 07CRV5606, 07CSR1732> i el reconeixement molecular d'anions <08CSR151, 07CSR211, 07CSR198, 06CSR355, 06ACR465, 06CCR3161, 06MI1>, així com en la seva utilització com a líquids iònics a temperatura ambient (*RTILs*) <04MI49, 04CCR2459, 07T2363, 07EJO1049, 08CSR123>.

Des de fa més de 20 anys la investigació del nostre grup de recerca gira al voltant de l'estudi de la química d'estructures que contenen nuclis d'azole. Ja des dels inicis, les sals d'imidazoli varen centrar el nostre interès preparant compostos que continguessin a la seva estructura un anell d'azole unit, directament, a un nucli d'imidazoli proporcionant les sals d'azolilimidazoli **1**, de les que **1a** constitueix un exemple representatiu <88TL491>. Aquests sistemes catiónics s'estengueren a altres estructures on els nuclis heterocíclics es trobessin separats per diferents espaiadors (**2**) <94AHC197, 00THS379>.

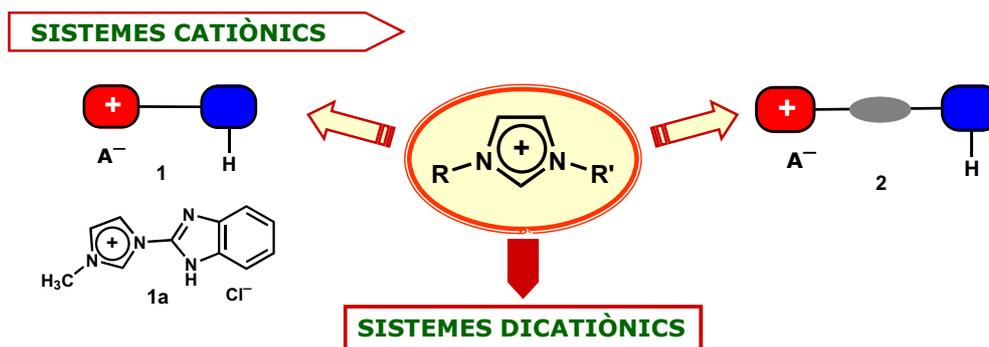


Figura 1.1

Amb els coneixements adquirits amb aquests sistemes catiónics, es va plantejar assumir estructures més complexes amb la presència de dues unitats d'imidazoli, construint sistemes dicatiónics. Així, inicialment s'incorporaren a estructures cícliques donant lloc a sistemes dicatiónics cíclics. D'ací sorgiren

els [14]*meta*-heterofans **3** amb dues unitats d'imidazoli i dues unitats d'azole, així com, els [16] i [18]*meta*-heterofans **4** i **5**, respectivament (veure Figura 1.2), que incorporaven, a més, nous anells aromàtics <96T15171, 01JOC2281, 02CEJ474>.

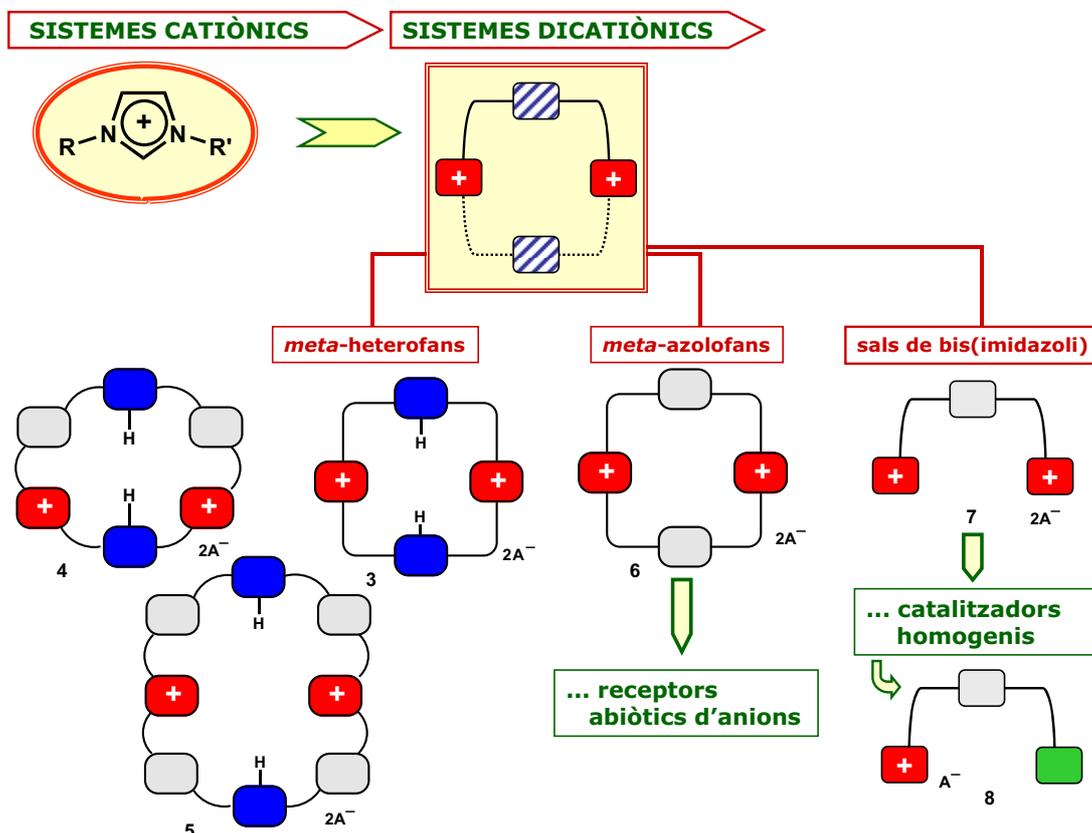


Figura 1.2

Com a extensió lògica als [14]*meta*-heterofans **3**, es varen considerar els [14]*meta*-imidazoliolofans dicatiónics **6** <99CC295>, en els quals es reemplaçaren els anells d'azole per dos anells aromàtics, mantenint-se les dues unitats d'imidazoli quaternari. Altrament, també, es va considerar la preparació de sistemes dicatiónics de bis-imidazoli que no formessin part d'una estructura cíclica (**7**). Aquests darrers dications, junt amb els sistemes catiónics **8**, han mostrat la seva possible aplicació com a precursors de lligands en sistemes catalítics homogenis <07JCS(D)2696, 07S865>.

Les sals quaternàries d'imidazoli **1-8** han demostrat ser compostos estables i en cap cas s'ha observat la formació de carbens en dissolució.

Tanmateix, l'estudi per espectrometria de masses utilitzant ionització per electroesprai (ESI-MS) de les sals dicatòniques **6** mostrarà una evidència directa de la formació d'imidazol-2-ilidens $[M-H]^+$ en fase gas <00RCMS1443, 02CEJ474, 02EJO1221, 07IJMS80> (veure Figura 1.2).

A més, cal assenyalar que en els sistemes dicatònics purs de *meta*-azolofà **6**, els cations imidazoli representen el principal motiu estructural per dirigir i establir enllaços d'hidrogen amb anions, de manera que, aquests sistemes podrien utilitzar-se per a processos de transport. L'estudi dels [14]*meta*-imidazoliòfans **6** va permetre observar la seva capacitat pel reconeixement d'anions tant en dissolució <06EJO3988> com en estat gas <07IJMS80> i en estat sòlid <07SCh501>. Així, el sistema dicatònic **6a** mostrà en estat sòlid la presència d'enllaços d'hidrogen amb l'anió Cl^- , representant el primer exemple descrit en la literatura <99CC295>, a més d'una ordenació de les molècules formant canals de clorur (veure Figura 1.3).

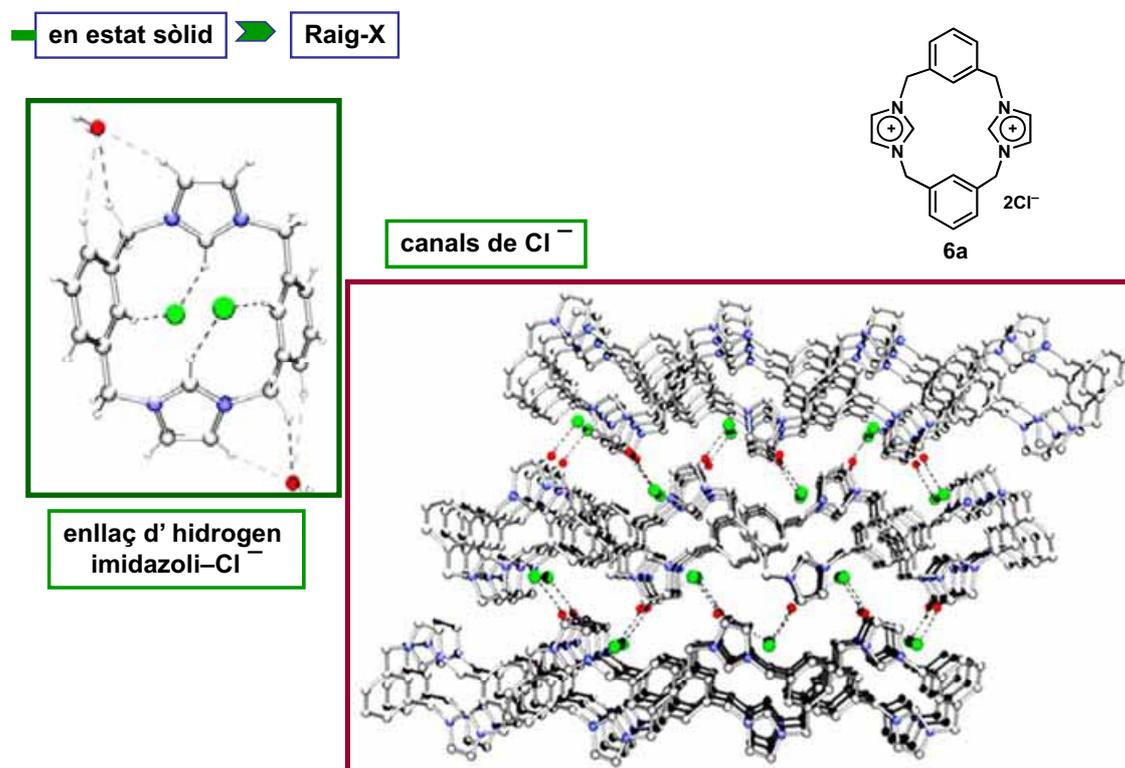


Figura 1.3. Estudi de difracció de raigs-X del compost **6a** <07SCh501>

L'evolució en el coneixement d'aquests compostos ha conduït a orientar la recerca del nostre grup cap a l'estudi de la química de sistemes catiónics i oligocatiònics basats en sals d'imidazoli. La particular estructura química d'aquests sistemes permet estudiar la formació de carbens estables (*NHC*), de complexos organometàl·lics i la seva aplicació com a catalitzadors homogenis. Altrament, han mostrat capacitat pel reconeixement molecular d'anions amb el que, incorporats en arquitectures més complexes poden comportar-se com a receptors abiòtics i proporcionar sensors i transportadors aniònics, o bé interruptors moleculars, traspasant la frontera cap a la nanociència.

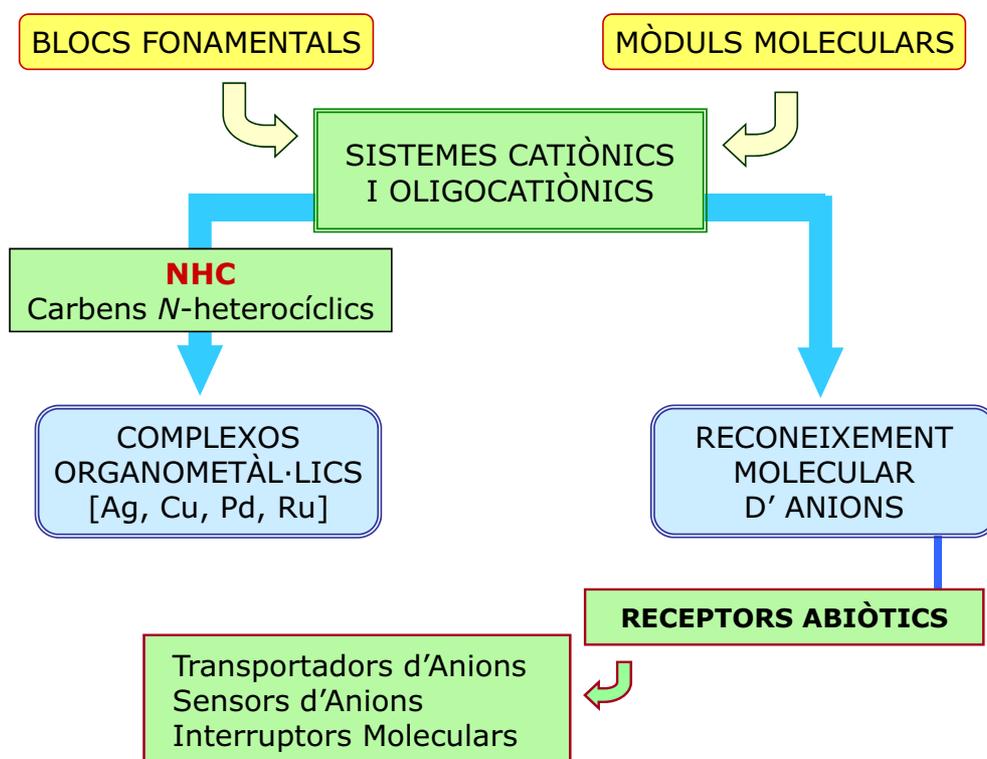


Figura 1.4

D'ençà de l'aïllament dels carbens *N*-heterocíclics lliures (*NHCs*) per Arduengo *i col.* <91JA361> han aparegut nombrosos treballs on s'estudia l'estabilitat d'aquestes espècies químiques, així com, la seva capacitat per formar complexos organometàl·lics estables.

Els complexos *NHC-metal·l* han mostrat una elevada estabilitat, superior a la d'altres complexos organometàl·lics, tant pel que fa a la seva manipulació com pel que fa a la seva vida mitja. Molts d'aquests complexos han estat

estudiats com a possibles catalitzadors de reaccions ja conegudes, mostrant sovint resultats equivalents o millors als obtinguts amb catalitzadors més clàssics. Aquests es comporten com a lligands eficients en diversos processos catalitzats per metalls de transició <07CCR718, 07CRV5606, 07CSR1732>.

El disseny de nous lligands ha esdevingut un dels principals interessos en síntesi química en els darrers anys degut al continu desenvolupament en metodologia sintètica orgànica i al descobriment de noves eines eficients, entre les quals destaca la creixent utilització de catalitzadors metàl·lics <02MI1, 04MI2>. El desenvolupament de nous lligands orgànics és bàsic en la recerca de nous catalitzadors homogenis, i al dissenyar noves estructures s'ha de tenir en compte que cal trobar un equilibri en què existeixi una unió sòlida entre el lligand i el metall, però que alhora faciliti al metall exercir la seva capacitat catalítica (unió als substrats, canvis d'estat d'oxidació). La influència estèrica i electrònica que exerceix el lligand en la coordinació amb el centre metàl·lic afectarà tant a l'estabilitat com a l'activitat i selectivitat del catalitzador.

La incorporació de sals d'imidazoli a arquitectures més o menys organitzades pot proporcionar atractius sistemes precursors de carbens que podrien conduir a complexos organometàl·lics.

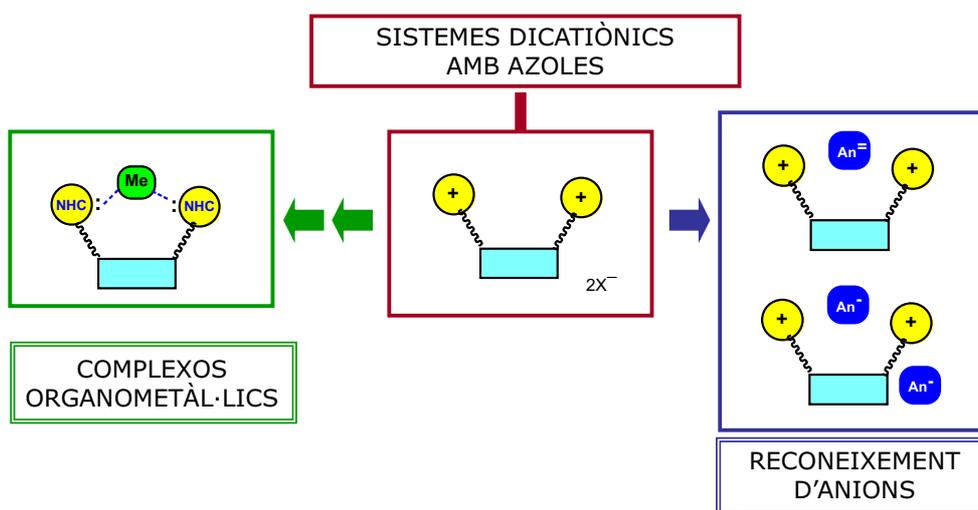


Figura 1.5

Pel que fa al reconeixement molecular, cal tenir en compte que, els anions juguen un paper fonamental en processos tant químics com biològics

motiu pel qual el desenvolupament de nous sistemes que reconeguin anions i actuïn com a receptors artificials selectius és actualment una important àrea de recerca. A més, si les característiques d'aquests receptors artificials ho permeten, poden actuar com transportadors de membrana <05CC3761, 07JA1886> o organitzar-se mimetitzant canals iònics <04S1129>. Tanmateix, si es pot detectar de manera fàcil la interacció receptor-anió serà possible obtenir quimiosensors d'interès en àrees com la bioanalítica i la biomedicina <05JOC9288>. Altrament, la química del reconeixement d'anions inclou els processos de síntesi emmotllada a anions (*anion-templated synthesis*) on la presència de l'anió afavoreix la formació de nous sistemes <06EJO3988, 07CSR211>

Les unitats d'imidazoli proporcionen un nucli amb càrrega positiva, a més, d'un hidrogen relativament àcid capaç d'enllaçar amb espècies aniòniques. Així, s'ha demostrat l'efectivitat de les sals d'imidazoli com a elements de reconeixement d'anions en base, tant, per interaccions electrostàtiques, com, per la capacitat d'establir un fort enllaç d'hidrogen $(\text{C-H})^+ \cdots \text{X}^-$ amb halurs o oxoanions <08CSR151>.

La seva incorporació a sistemes més o menys organitzats pot proporcionar atractius sistemes supramoleculars i pot permetre aconseguir arquitectures moleculars que mantinguin un equilibri de solubilitat entre dissolvents orgànics i aigua (veure Figura 1.5).

Els calixarens representen un tipus d'entramat particularment atractiu pel desenvolupament de receptors, i juguen un important paper en Química Supramolecular principalment com a receptors d'ions i molècules neutres. Es tracta de sistemes macrocíclics disponibles en diverses mides, fàcilment preorganitzats en diverses topografies i selectivament funcionalitzats per a la introducció de diferents lligands <00MI1>.

Així, els calixarens proporcionen una plataforma, excepcionalment útil, per a la preparació de lligands multidentats amb punts d'ancoratge convergents. Tanmateix, és poc l'ús que se n'ha fet en química catalítica, malgrat les diverses aplicacions descrites com a lligands multitòpics en química

supramolecular. A més, nombroses arquitectures basades en calixarens han demostrat capacitat per actuar com molècules transportadores de ions, sensors amb propòsit analític o models per reaccions enzimàtiques. Aquesta circumstància proporciona a la recerca en calixarens una perspectiva biològica que pot créixer, ràpidament, en el camp de la Bionanotecnologia amb l'objectiu de desenvolupar noves eines en biologia, nous biomaterials, sensors selectius i interruptors supramoleculares per l'anàlisi clínica, nous agents terapèutics i sistemes d'alliberament de fàrmacs <07CSR254>.

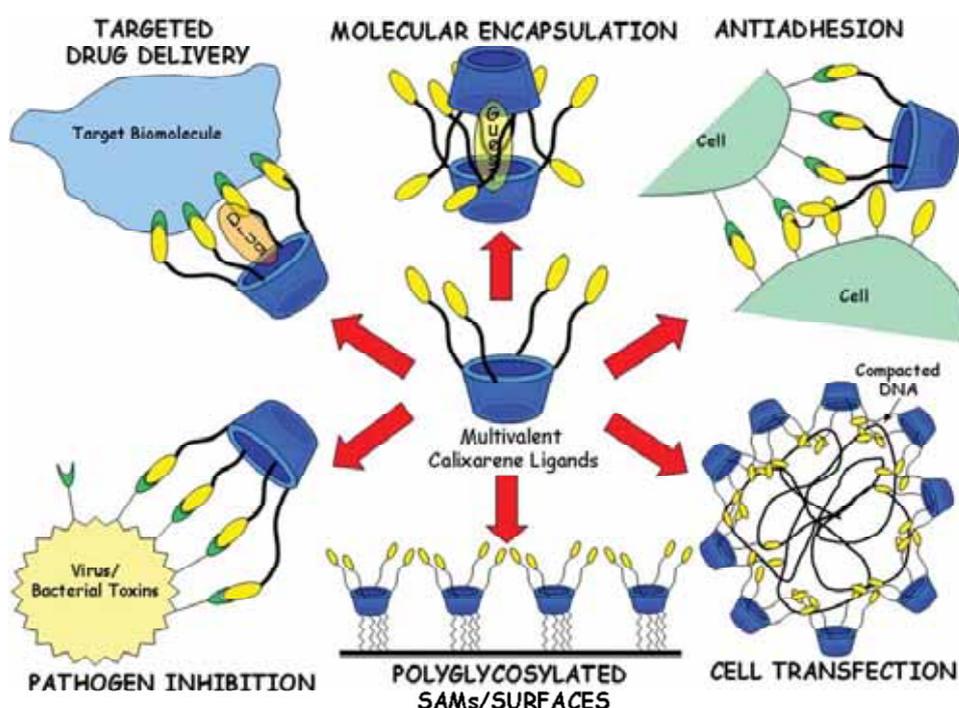


Figura 1.6 Lligands multivalents de calixarè en Bionanotecnologia <07CSR254>.

La selecció d'aquests entramats es basà en el nostre interès d'incorporar sals d'imidazoli a arquitectures organitzades que ens permetessin dur a terme l'estudi de propietats a nivell supramolecular.

La incorporació d'unitats d'imidazole a l'estructura de calixarè ens permetrà accedir a sistemes oligocatiònics amb potencial atractiu, tant en el camp del reconeixement molecular d'anions, com en el camp de catalitzadors homogenis donat que es tracta de precursors de carbens *N*-heterocíclics (*NHC*) amb els que s'espera obtenir complexos organometàl·lics.

1.1 OBJECTIUS CONCRETS

A l'hora d'enfocar la present Tesi Doctoral, i dintre del estudi de la química d'estructures moleculars basades en sals d'imidazoli ens plantejarem la incorporació de dues subunitats catióniques a una arquitectura organitzada com és el calix[4]arè, i que a més presentessin certa flexibilitat per a poder constituir un sistema supramolecular amb metalls (complexos organometàl·lics) o amb anions (reconeixement molecular).

El treball de recerca recopilat en la present Memòria es troba ordenat seguint l'ordre lògic de preparació de blocs fonamentals, que després ha conduït a la preparació d'entramats moleculars de bis(imidazoli)-calixarè.

Així, seguidament es descriurà l'aplicació d'aquests sistemes dicatiónics com a lligands bidentats, així com, la preparació de complexos organometàl·lics de pal·ladi. D'altra banda, es durà a terme un estudi de les propietats de les sals de bis(imidazoli) preparades en el àmbit del reconeixement molecular d'anions i parells iònics. Finalment, en la darrera part de la Memòria es descriu la preparació de reïnes de bescanvi iònic amb diferents anions que, posteriorment, ens permetin accedir a sals d'imidazoli amb l'anió seleccionat. L'estudi dels antecedents bibliogràfics es troba descrit de forma, més àmplia, dins de cada un dels capítols. Tanmateix, a continuació, es presenta el desglossament de la tasca.

⇒ *Entramats moleculars d'imidazoli-calixarè: Síntesi (Capítol 2)*

El primer objectiu proposat consistí en dur a terme la preparació de blocs fonamentals de di(imidazolil)-calix[4]arè, precursors dels sistemes dicatiónics de bis(imidazoli)-calix[4]arè.

En el moment d'iniciar el treball existien antecedents en la literatura de preparació de *N*-arilazoles <03AG(E)5400>, però aquests mètodes no resultaven eficaços quan el substituent aril presentava cert impediment estèric. De forma paral·lela, en el nostre grup de recerca s'estava duent a terme l'estudi de la formació de l'enllaç directe C-N entre azoles i diversos derivats aromàtics mitjançant reaccions d'acoblament utilitzant sals de coure com a catalitzador

<07TH1>. Aquest fet ens impulsà, en l'inici, a aprofundir i optimitzar processos d'acoblament entre haloarens i azoles a fi de poder-los aplicar posteriorment a la preparació de blocs fonamentals d'imidazolil-calixarè.

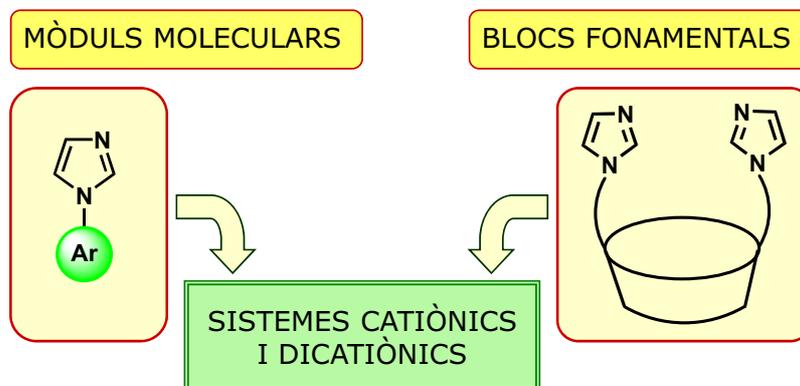


Figura 1.7

La síntesi de blocs fonamentals de di(imidazolil)-calixarè representava un repte donat que no existien exemples en la literatura en els que un anell heterocíclic es trobés unit, directament, a la corona superior (*“upper rim”*) de l'estructura de calixarè. Tanmateix, ens plantejàrem com a objectiu la preparació dels compostos **9** i **10**.

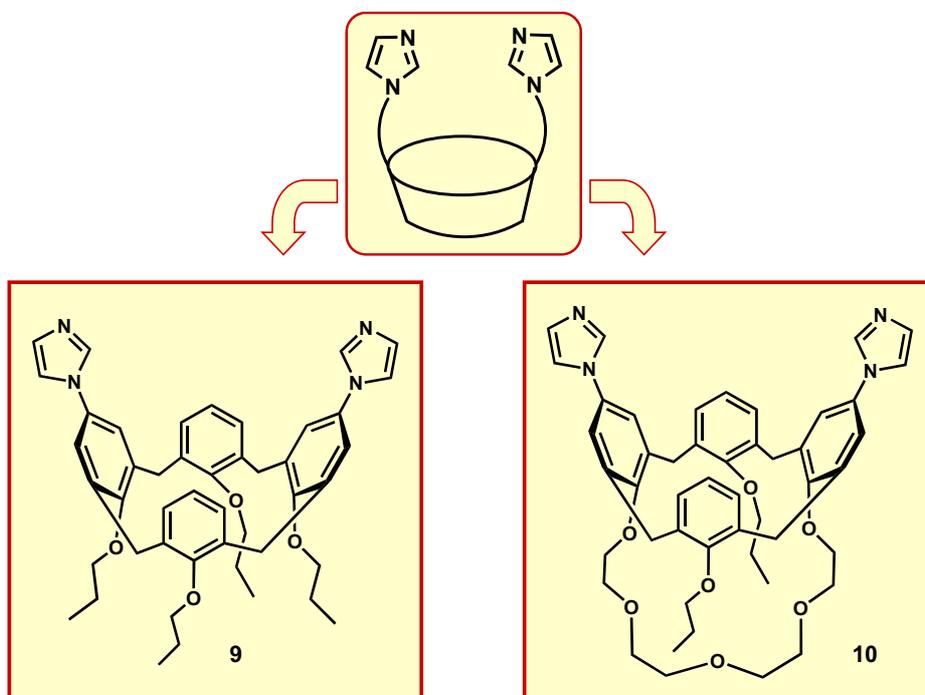


Figura 1.8

En la següent etapa del treball descrit en la Memòria ens proposarem utilitzar els mòduls moleculars preparats, per a la síntesi de sals de bis(imidazoli). Així, la quaternització dels anells d'imidazole ens permetria accedir als sistemes dicatiònics de bis(imidazoli)-calixarè **11** i **12**.

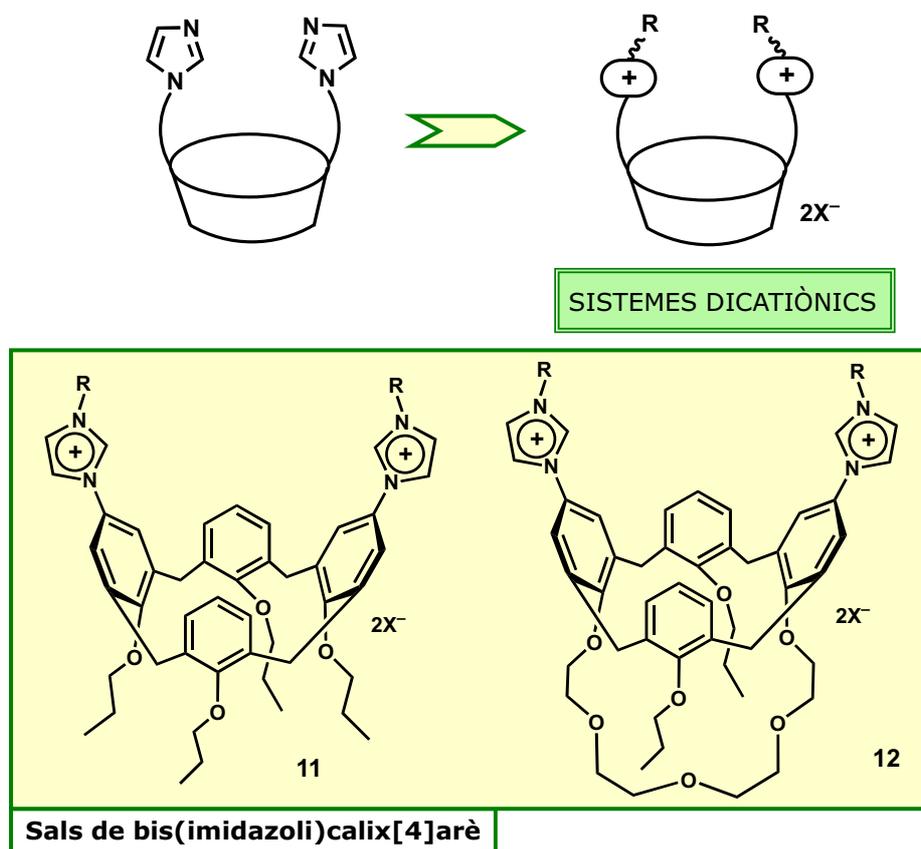


Figura 1.9

L'obtenció d'aquestes estructures basades en sals d'imidazoli ens va permetre accedir als sistemes dicatiònics, dels que estàvem interessats estudiar, tant, el seu potencial en el camp de catalitzadors homogenis, com, les seves propietats en el camp del reconeixement molecular d'anions.

⇒ *Entramats moleculars d'imidazoli-calixarè: Bis(carbens N-heterocíclics) com a lligands bidentats (Capítol 3).*

En endinsar-nos en la química organometàl·lica, inicialment, ens plantejarem preparar complexos organometàl·lics de pal·ladi per tractament dels dications **11a,b** amb Pd(II) en medi bàsic. La formació de complexos

implica la formació de carbens *N*-heterocíclics (*NHC*) que puguin establir-se per coordinació amb el metall.

Actualment, són nombrosos els complexos *NHC*-Pd descrits en la literatura però l'originalitat de l'estructura dels sistemes dicatiónics de bis(imidazoli)-calixarè comporta que en formar-se el doble *NHC* l'hi proporcioni l'oportunitat d'actuar com a lligand bidentat conduint a complexos *NHC*-Pd-*NHC*.

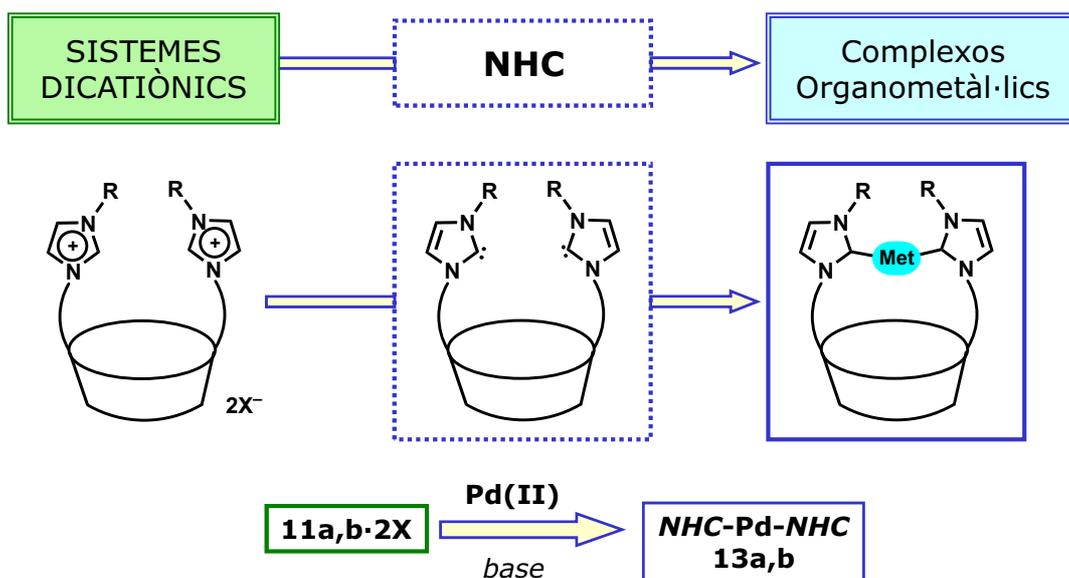


Figura 1.10

Així, es seleccionaren les sals de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a,b** per a la preparació dels corresponents complexos de pal·ladi.

Altrament, un dels nostres objectius era la valoració com a lligands en sistemes catalítics. En aquest context ens proposàrem analitzar l'activitat com a catalitzadors homogenis dels complexos de pal·ladi preparats, així com, el potencial de les sals d'imidazoli precursors, generant el sistema catalític en el propi medi de reacció. Cal assenyalar que aquest darrer aspecte ja havia estat investigat en el nostre grup de recerca amb altres estructures basades en sals d'imidazoli <07S865><07TH1>.

⇒ *Entramats moleculars d'imidazoli-calixarè com a receptors d'anions (Capítol 4)*

Dintre del camp de la Química Supramolecular, un dels aspectes en que es troba interessat el nostre grup de recerca és en el reconeixement molecular. Els anions juguen un paper fonamental en processos químics i biològics motiu pel que el desenvolupament de receptors selectius d'anions és un àrea de recerca, actualment, en expansió.

Els entramats moleculars d'imidazoli-calixarè **11** i **12**, presenten unes característiques estructurals que els hi confereixen *a priori* interès com a potencials receptors d'anions. Per una part contenen les unitats d'imidazoli, que han demostrat la seva capacitat com a element de reconeixement d'anions <07SCh501><08CSR151>, i per altra banda es troben unides a una estructura organitzada com és el nucli de calixarè, d'ús en el disseny de nous receptors <05SCh411><07CSR254> .

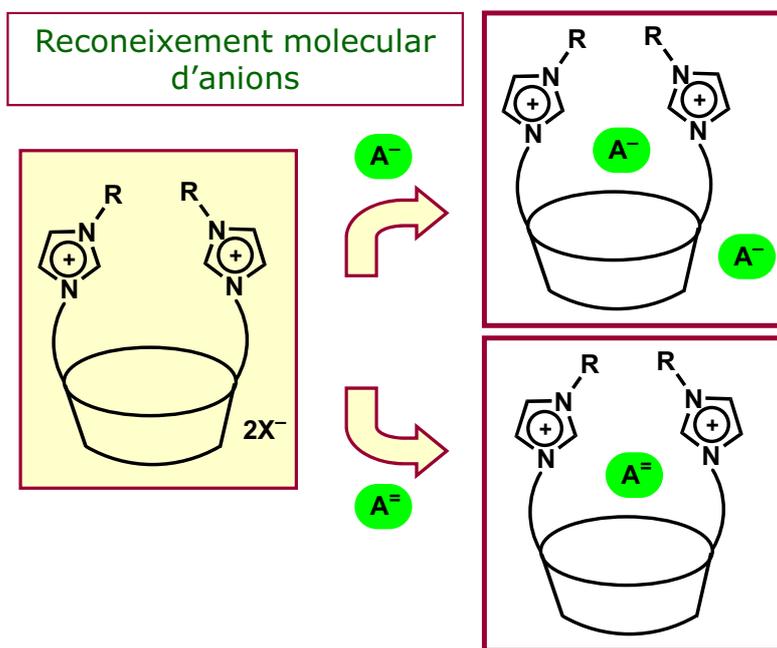


Figura 1.11

En tractar-se de sistemes dicatiónics, ens proposàrem estudiar tant la capacitat de reconeixement d'anions monovalents com d'anions bivalents, de

caràcter orgànic i inorgànic. A més estàvem interessats en comprovar si el seu comportament variava en funció del dissolvent.

Altrament, les sals de bis(imidazoli)-calix[4]arè **12** presenten en la part inferior del calixarè (*“lower rim”*) una estructura de polièter similar a un èter corona, que podria per la seva part reconèixer cations. Aquesta combinació ens proporcionava un potencial receptor ditòpic de parells iònics. Cal assenyalar que el camp del reconeixement de parells iònics ha representat un nou focus d'atenció en els darrers anys, estimulat per les múltiples aplicacions que poden presentar <07NJC684>.

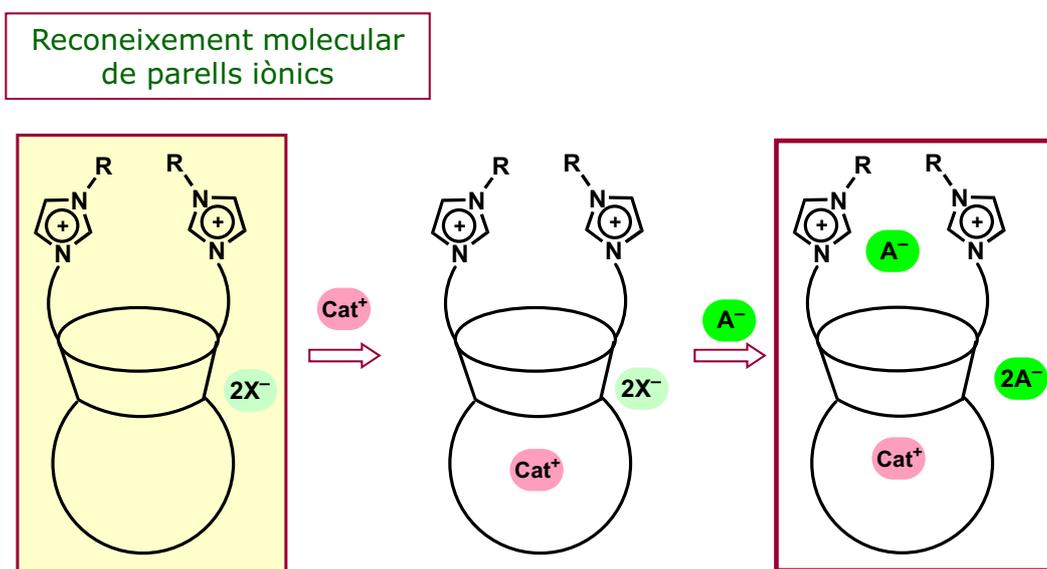


Figura 1.12

Així, projectàrem, inicialment, avaluar i seleccionar el catió que millor interaccionés amb el polièter de la *“lower rim”* per, posteriorment, estudiar el reconeixement d'anions de les unitats d'imidazoli en l'*“upper rim”*. A més, estàvem interessats en conèixer la influència en el reconeixement d'anions la absència o la presència d'un catió complexat en una altra part de la molècula.

⇒ *Canvi d'anions en estructures basades en sals d'imidazoli (Capítol 5)*

En la darrera part de la Memòria es recull l'estudi que s'ha realitzat sobre l'intercanvi d'anions amb sals d'imidazoli mitjançant la utilització d'una reïna de bescanvi iònic (R.B.I.). Dins del nostre grup de recerca es desenvolupà, fa cert

temps, una metodologia que permetia, en sals de piridini <86CC734> i d'imidazoli <88TL491>, el bescanvi dels anions inorgànics que contenien per anions OH^- fent passar una dissolució hidro-alcohòlica de la sal a través d'una R.B.I. fortament bàsica (en forma OH^-). Mitjançant aquest protocol s'obtenen el hidròxids de sals orgàniques de manera pràcticament quantitativa, que poden evolucionar duent a terme una reacció àcid-base amb la part orgànica de la molècula <00THS379><07ARK408>, o bé neutralitzar-se amb un altre àcid inorgànic, com per exemple HPF_6 , obtenint així les corresponents sals amb el nou anió <06EJO3988>.

Malgrat la bondat del mètode, aquest es troba limitat per la solubilitat d'algunes sals d'imidazoli en alcohols o l'estabilitat del hidròxid d'imidazoli intermedi, i a l'acurada neutralització del hidròxid quan es tracta amb un altre àcid.

Aquestes limitacions ens conduïren a investigar un nou procediment que permetés dur a terme el bescanvi de l'anió de les sals d'imidazoli en dissolucions hidroalcohòliques, alcohòliques i orgàniques no alcohòliques i que, a més, aquest es produís de forma equimolecular i quantitativa.

En aquest sentit ens plantejarem primer la preparació de R.B.I. en les que es substituís l'anió hidròxid (forma OH^-) per altres anions, tant inorgànics com orgànics (forma A^-) utilitzant dissolucions alcohòliques i hidroalcohòliques.

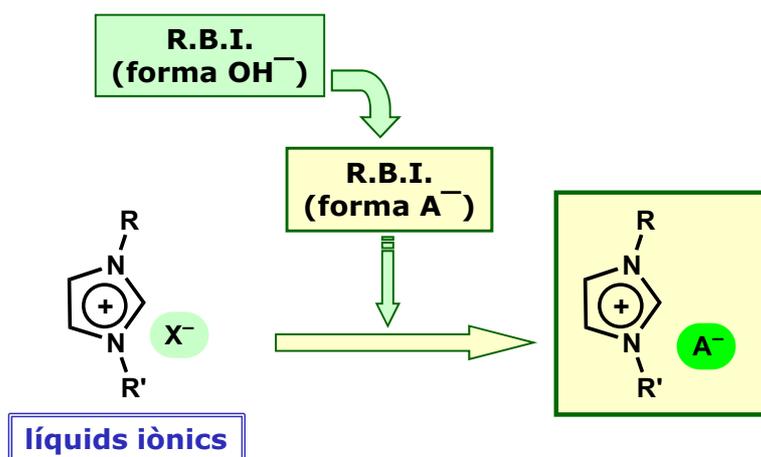


Figura 1.13

Un cop assolit aquest intercanvi calia avaluar la capacitat d'aquestes R.B.I. (forma A^-) per dur a terme el bescanvi d'anió de diverses sals d'imidazoli, seleccionant per aquest fi alguns exemples de líquids iònics.

En els darrera dècada els líquids iònics han adquirit un gran interès com a dissolvents orgànics alternatius pels beneficis tecnològics i ambientals que aporten. Així, permeten dur a terme nombroses reaccions orgàniques proporcionant la possibilitat de controlar la distribució del producte, afavorint la reactivitat, immobilitzant el catalitzador i recuperant fàcilment els productes <08AG(E)654, 07ACR1182>. A més, permeten les reaccions a temperatura ambient, són reciclables i no provoquen emissió de gasos a l'atmosfera el que els hi confereix les característiques necessàries per a ser considerats com a "green solvents" <07EJO1049>. La seva aplicació no només és a escala de laboratori sinó que s'està estenent ràpidament a nivell industrial <08CSR123>.

Dins dels líquids iònics, una de les famílies més representatives són les sals d'imidazoli líquides a temperatura ambient. Donades les característiques estructurals i químiques d'aquests compostos resulta d'interès el poder seleccionar l'anió associat al nucli d'imidazoli donat que podrà modular les seves propietats.

Seguidament, com a extensió lògica del treball ens proposarem l'estudi del intercanvi d'anions en sistemes dicatiónics com són les sals de bis-imidazoli.

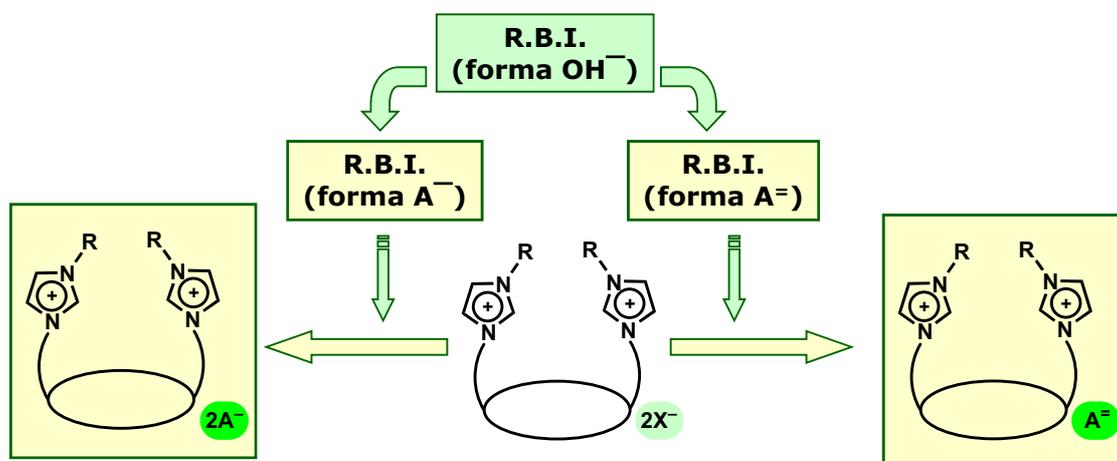


Figura 1.14

Amb aquests sistemes es podrà estudiar no només el bescanvi entre anions monovalents sinó, també, el canvi de dos anions monovalents per un anió bivalent, tant de caràcter orgànic com inorgànic.

Queda fora de l'abast de la present Memòria tant la càrrega, com el bescanvi d'anions en dissolucions no hidroalcohòliques, així com l'aprofundiment amb anions divalents i l'ampliació a altres tipus d'anions.

Altrament es troba en fase d'estudi l'obtenció de cristalls dels receptors de tipus **11** i **12** amb diferents anions i parells iònics per dur a terme l'anàlisi de difracció de raigs X, aspecte que no queda recollit en la Memòria.

CAPÍTOL 2

ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI- CALIX[4]ARÈ: SÍNTESI

2. ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ: SÍNTESI

Des de fa temps el nostre grup d'investigació, ha centrat la seva recerca en l'estudi de la química dels sistemes catiònics i policatiònics amb subunitats d'azoles i en la seves propietats a nivell supramolecular.

En els darrers anys, s'han descrit una gran varietat d'estructures fonamentades en sals d'imidazoli que han representat un avenç en el desenvolupament en el camp dels carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*), així com, en el reconeixement químic d'anions i que han trobat aplicació com a líquids iònics a temperatura ambient (*RTILs*).

Per altra part, els calixarens representen un tipus d'entramat particularment atractiu pel desenvolupament de receptors, i juguen un important paper en Química Supramolecular principalment com a receptors d'ions i molècules neutres. Es tracta de sistemes macrocíclics disponibles en diverses mides, fàcilment preorganitzats en diverses topografies i selectivament funcionalitzats per a la introducció de diferents lligands <00MI1>. A més, els calixarens proporcionen una plataforma, excepcionalment útil, per a la preparació de lligands multidentats amb punts d'ancoratge convergents.

En aquest context, el nostre interès s'ha dirigit cap a la preparació d'estructures, més o menys complexes, que continguin subunitats d'imidazoli, directament, unides a una arquitectura molecular organitzada com és el calix[4]arè.

De la combinació de l'entramat molecular del calix[4]arè amb les sals d'imidazoli es poden obtenir sistemes supramoleculars que ens permetin dur a terme l'estudi de propietats tals com, el reconeixement molecular d'anions o parells iònics, donada la reconeguda capacitat d'establir enllaços d'hidrogen tipus $(\text{CH})^+\cdots\text{X}^-$ per part de les sals d'imidazoli <08CSR151>.

Per altra part, a nivell de química catalítica el disseny de nous lligands basats en calix[4]arens conduirà a la preparació de nous complexos

organometàl·lics, a través de la formació de carbens *N*-heterocíclics (*NHC*) per tractament en medi bàsic de les sals d'imidazoli.

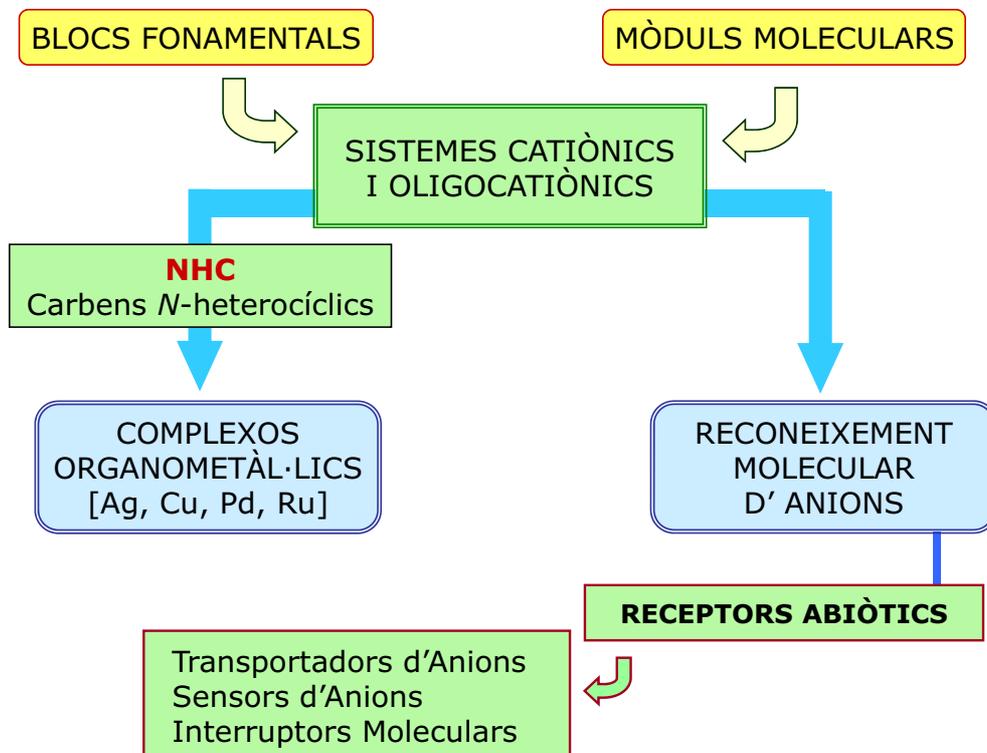


Figura 2.1

2.1 PREPARACIÓ DE BLOCS FONAMENTALS

El nostre objectiu s'adreça cap el desenvolupament de nous de sistemes policatiònics basats en sals d'imidazoli, com són els derivats de bis(imidazoli)-calix[4]arè, amb l'interès d'explorar, la seva potencial aplicació com a precursors de catalitzadors homogenis, tant com, estudiar les seves capacitats en el camp del reconeixement molecular d'anions.

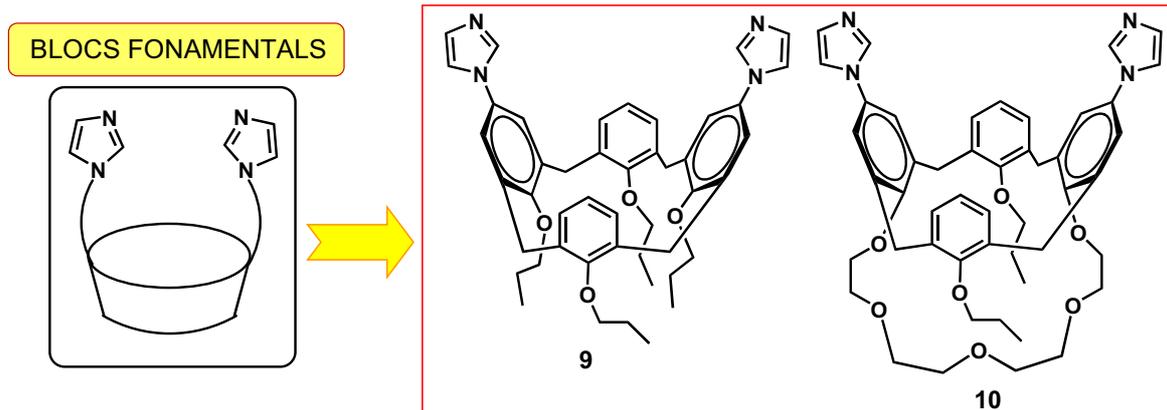


Figura 2.2

Per tal d'assolir la preparació d'aquests sistemes fou necessari sintetitzar els blocs fonamentals de di(imidazolil)-calix[4]arè **9** i **10**, l'obtenció dels quals es va plantejar considerant la incorporació de l'anell d'imidazole, al calix[4]arè, mitjançant la reacció de doble d'acoblament de tipus Ullman, catalitzada per coure (I), sobre el dibromoaril derivat corresponent.

Existien antecedents en la literatura de preparació de *N*-arilazoles <03AG(E)5400>, però aquests mètodes no resultaven eficaços quan el substituent aril presentava cert impediment estèric. De forma paral·lela, en el nostre grup de recerca s'estava duent a terme l'estudi de la formació de l'enllaç directe C-N entre azoles i diversos derivats aromàtics mitjançant reaccions d'acoblament utilitzant sals de coure com a catalitzador <07TH1>. Aquest fet ens impulsà, en l'inici, a aprofundir i optimitzar processos d'acoblament entre haloarens i azoles a fi de poder-los aplicar posteriorment a la preparació de blocs fonamentals d'imidazolil-calixarè.

2.1.1 ANTECEDENTS: MÒDULS MOLECULARS D'*N*-ARILAZOLE

En el moment d'iniciar el present treball, la preparació de mòduls moleculars d'*N*-arilimidazole, més o menys impedits estèricament mitjançant reaccions d'acoblament, era un dels objectius en que treballava el nostre grup de recerca. Dins de les diferents possibilitats de dur a terme aquestes

reaccions ens proposarem aprofundir i optimitzar processos d'acoblament entre l'anell d'imidazole i haloarens utilitzant coure com a catalitzador.

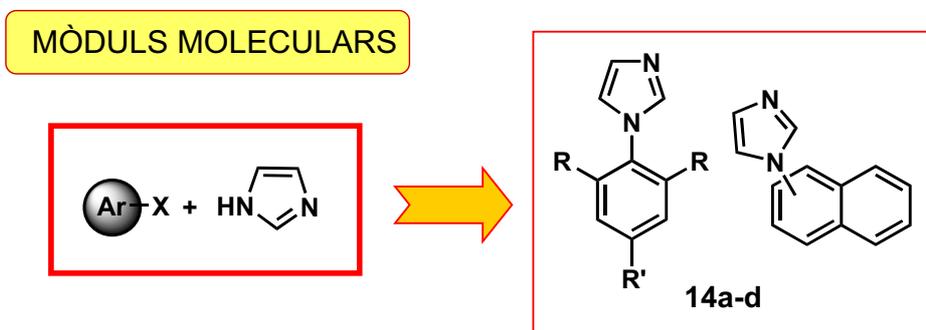
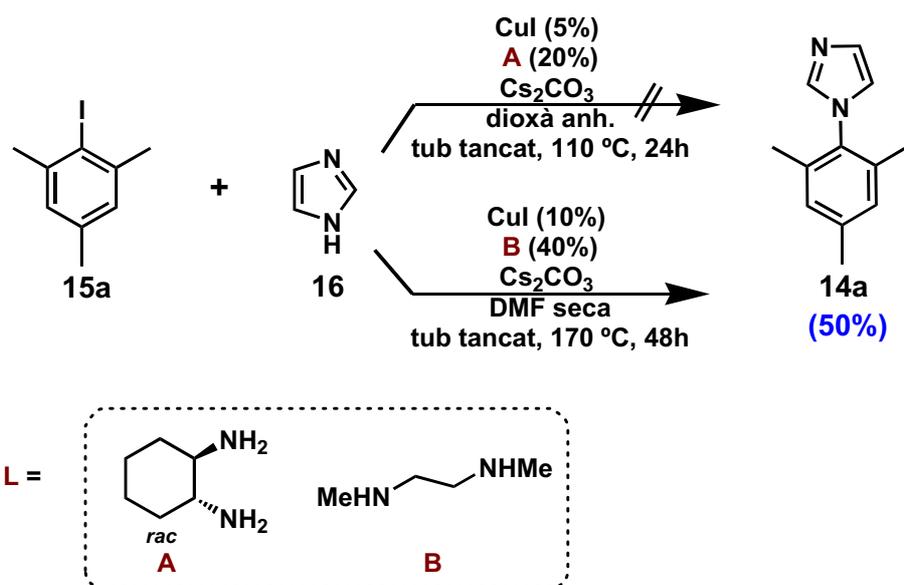


Figura 2.3

En aquest sentit s'estudiaren les reaccions d'acoblament per a la preparació de l'1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-imidazole **14a**, l'1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole **14b**, l'1-(2-naftil)-1*H*-imidazole **14c** i l'1-(1-naftil)-1*H*-imidazole **14d** a partir dels haloarens corresponents.

La preparació del mòdul molecular de l'*N*-mesitilimidazole **14a** es troba descrita a la literatura mitjançant una reacció multicomponent <99JOM239, 03JA113>, seguint aquests processos únicament s'aconseguien rendiments del 15-19% de **14a**, pel que plantejar l'acoblament directe podia representar una bona alternativa.

Inicialment es dugué a terme la reacció d'acoblament entre l'iodomesitil **15a** i l'imidazole **16** utilitzant CuI (5%) com a catalitzador i la *trans*-1,2-ciclohexandiamina, amb carbonat de cesi com a base, en el si de dioxà en tub tancat 24h a 110 °C. Aquestes condicions, optimitzades per altres iodoarens <07TH1, 05EJO1637>, no conduïren a la formació de l'*N*-mesitilimidazole **14a** (veure Esquema 2.1).



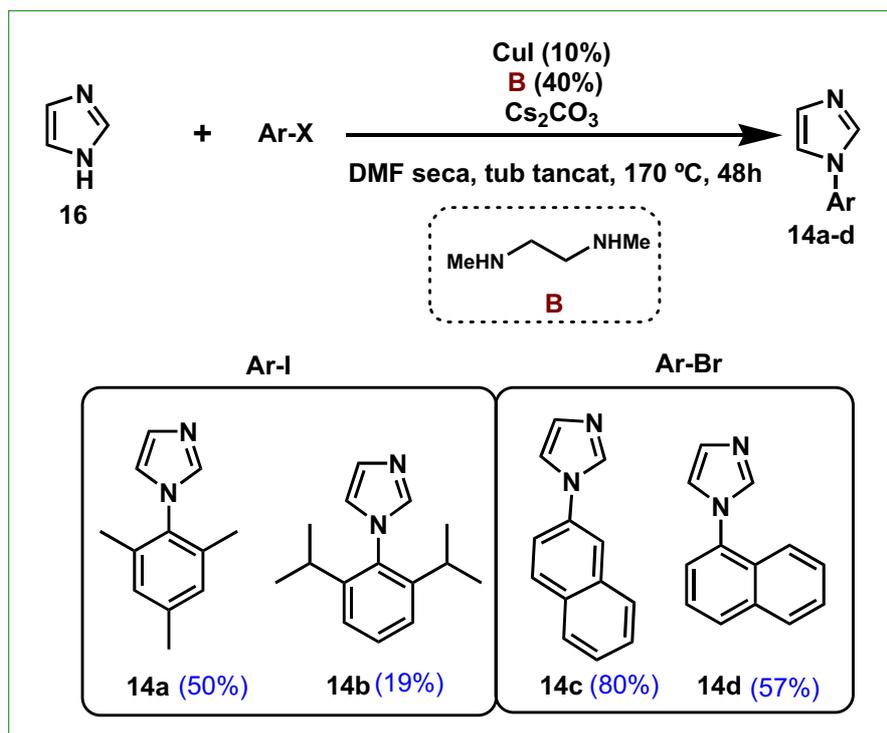
Esquema 2.1

Després de nombrosos assaigs en els que es modificaren la temperatura de reacció, el dissolvent, el temps de reacció, el lligand i les proporcions de metall i lligand, s'aconseguien els millors resultats quan l'*N*-arilació es dugué a terme mitjançant la utilització d'un 10% de CuI i un 40% del lligand *N,N'*-dimetiletilendiamina (DMEDA), en el si de DMF seca, en tub tancat, a 170°C durant 48h proporcionant l'*N*-mesitilimidazole **14a** amb un rendiment del 50% (veure Esquema 2.1).

Cal destacar que en tractar-se d'un iodoaril estèricament impedit la reacció requereix de més temps i temperatura per tenir lloc.

Seguidament, estenguérem la metodologia optimitzada per a la preparació de l'*N*-mesitilimidazole **14a** a altres imidazoles impeditos estèricament.

Així, de l'aplicació d'aquestes condicions amb l'1-iodo-2,6-diisopropilbenzè conduí a la preparació del 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole **14b** amb un rendiment del 19% (veure Esquema 2.2)



Esquema 2.2

Per alta part, els *N*-naftilimidazoles **14c,d** es prepararen a partir dels 1-bromo i 2-bromonaftalè obtenint rendiments del 57 i 80% respectivament.

Cal assenyalar que aquest procediment representa una major eficiència en la preparació d'aquests compostos amb excepció del **14b**, en que la reacció de formació de l'anell d'imidazole mitjançant un procés multicomponent proporciona millor rendiment.

Els resultats obtinguts es troben inclosos en la publicació *Eur.J.Org.Chem.*, **2005**, 1637-1643.

2.1.2 5,17-DI(IMIDAZOLIL)-25,26,27,28-TETRAPROPOXICALIX[4]ARÈ

Amb l'experiència adquirida en la preparació d'*N*-arilazoles ens plantejarem la preparació del bloc fonamental de di(imidazolil)-calixarè **9** mitjançant una doble reacció de condensació tipus Ullman entre l'imidazole **16** i el dibromocalixarè **17**.

La preparació del 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **17** es troba descrita a la literatura seguint dues vies sintètiques diferents (veure Figura 2.4). Així, aquest compost pot preparar-se a partir del calix[4]arè base **18** (via A), o bé, mitjançant una reacció de desbromació selectiva del tetrabromocalix[4]arè **19** (via B).

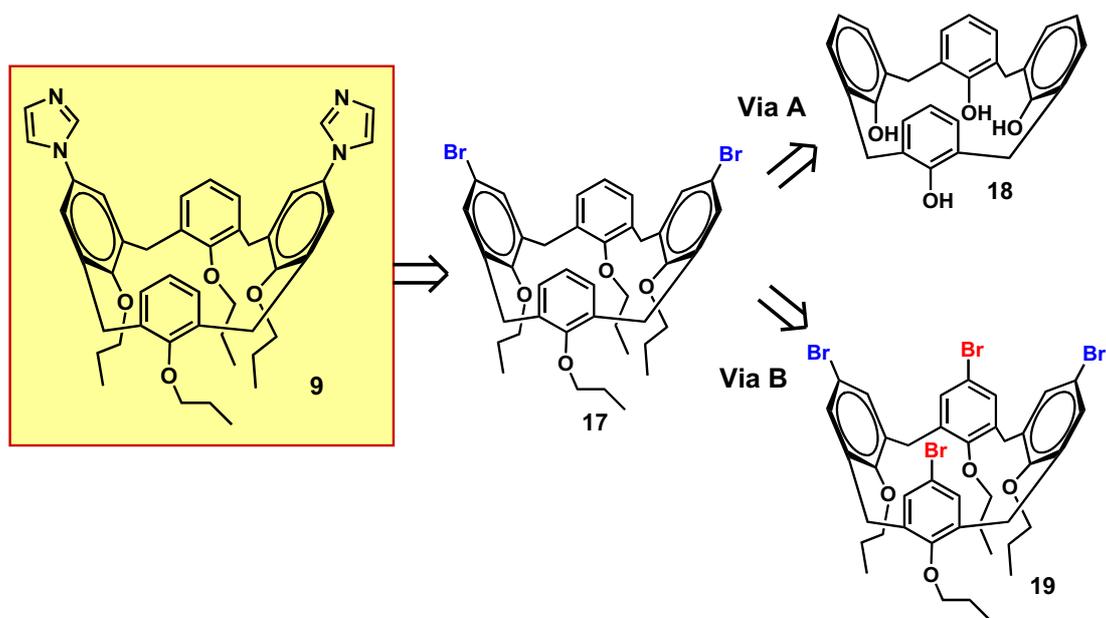
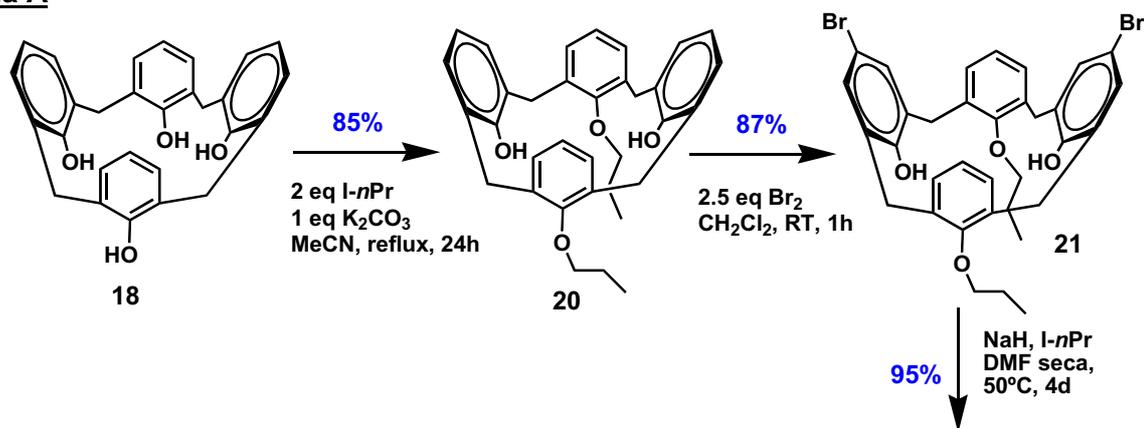


Figura 2.4

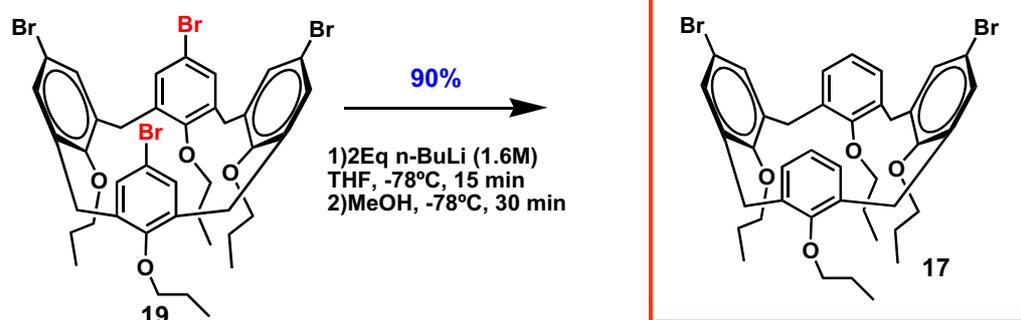
Seguint la via A, es procedí a la doble alquilació del calix[4]arè **18**, utilitzant dos equivalents de iodur de propil amb un equivalent de carbonat potàssic com a base, el que proporcionà, com a únic producte, el 25,27-dipropoxicalix[4]arè **20** <90JOC5639> (veure Esquema 2.3).

Seguidament, es procedí a la halogenació selectiva de les posicions *para* dels anells de fenol amb brom obtenint-se el 5,17-dibromo-25,27-dipropoxicalix[4]arè **21** amb excel·lents rendiments <96G99> (veure Esquema 2.3).

Via A



Via B



Esquema 2.3

En la següent etapa es realitzà l'alquilació dels dos grups hidroxil restants amb iodur de propil utilitzant l'hidrur sòdic com a base proporcionant el 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **17** <01CJC1439>. Cal assenyalar la conveniència d'emprar una base en forma de sal sòdica en aquesta darrera etapa donat que queda fixada la conformació de tipus "con" mitjançant la coordinació de l'àtom de sodi amb els àtoms d'oxigen adjacents de l'estructura del calix[4]arè.

Seguint aquesta ruta sintètica s'aconseguí la preparació del dibromocalix[4]arè **17** a partir del calixarè base **18** amb un rendiment global del 70%.

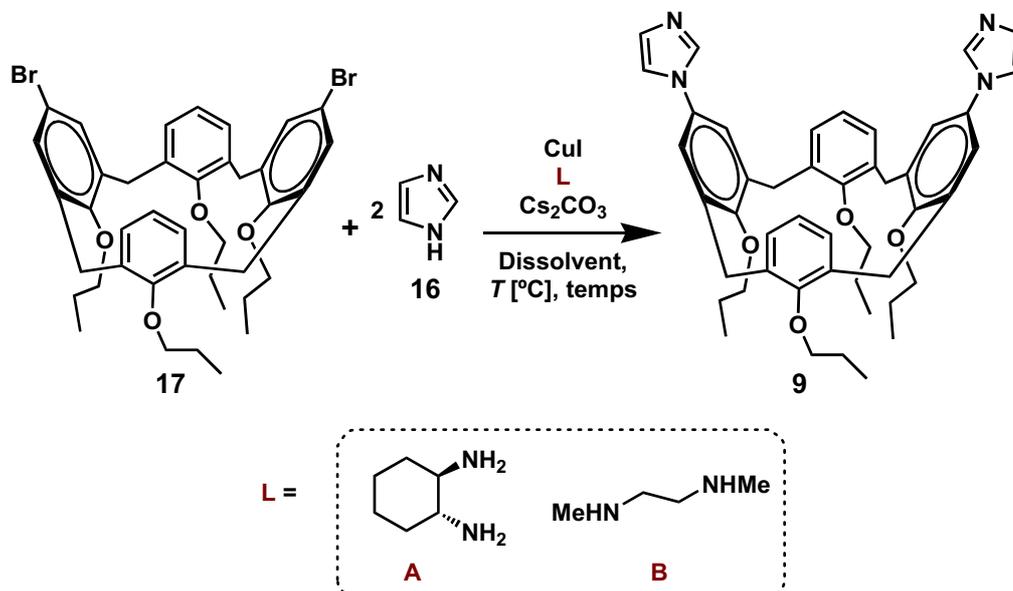
Per altra banda, també, s'explorà la via B en la qual el dibromo derivat **17** podia ésser preparat mitjançant una doble desbromació selectiva del compost 5,11,17,23-tetrabromo-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **19**. Així, mitjançant l'addició de dos equivalents de *n*-butil liti es dugué a terme el doble intercanvi halogen-liti selectiu en anells alterns, que, posteriorment, foren

substituïts per hidrogen en addicionar metanol al medi de reacció <96JOC6651>.

Un cop assolida la preparació del precursor **17**, el següent pas a considerar fou la reacció de doble acoblament d'aquest dibromocalix[4]arè amb dues unitats d'imidazole utilitzant coure com a catalitzador.

Amb l'experiència adquirida (veure apartat 2.1.1) decidírem iniciar l'estudi d'aquesta doble reacció d'acoblament emprant les condicions estudiades en el nostre grup per a la preparació del *meta*-bis(1-imidazolil)benzè (veure Taula 2.1 assaig 1, <05EJO1637>). No obstant, en aplicar aquestes condicions per a la reacció entre el 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **17** i l'imidazole **16** no s'observà reacció, ni en augmentar el temps o la temperatura (veure taula 2.1, assaigs 2 i 3).

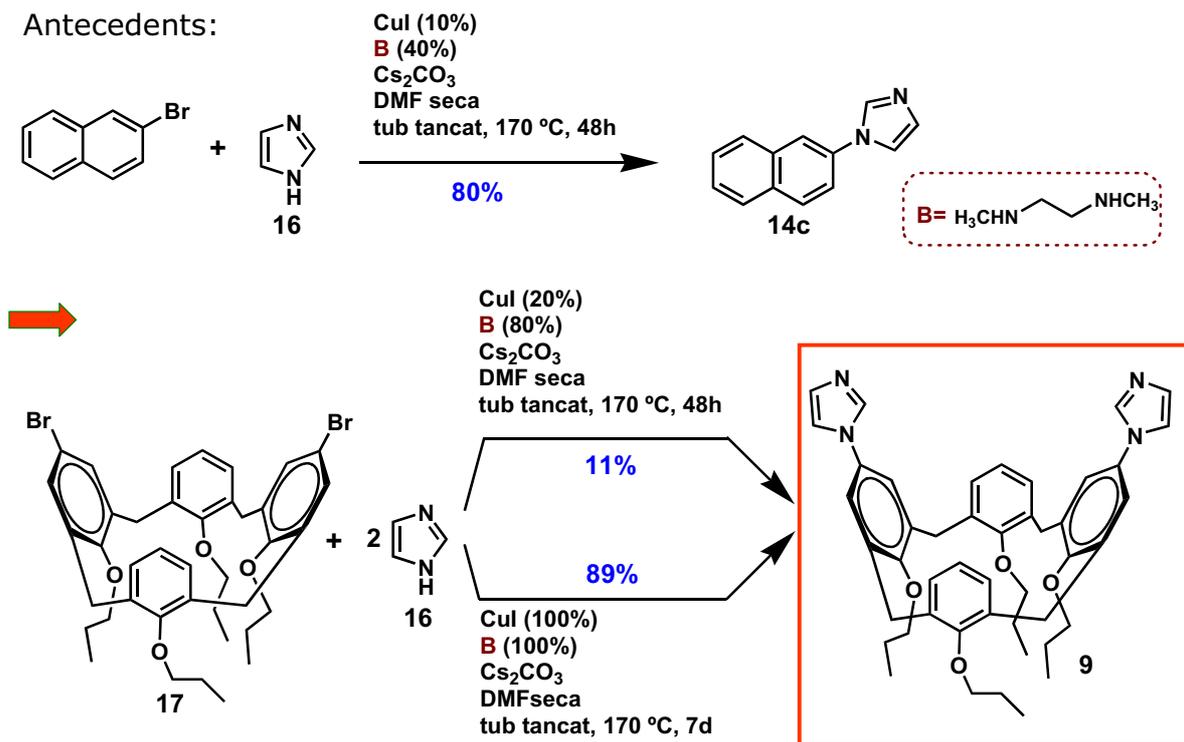
Taula 2.1 Assaigs seleccionats d'acoblament entre l'imidazole **16** i el 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **17**.^[a]



Assaig	Lligand (L)	Mol% L	Mol% Cul	T [°C]	Temps	Dissolvent	Rmt [%] 9
1	A	40	10	90	24h	Dioxà sec	n.r
2	A	40	10	90	48h	Dioxà sec	n.r
3	A	40	10	110	24h	Dioxà sec	n.r
4	B	80	20	170 ^[b]	48h	DMF seca	11 ^[c]
5	B	80	20	170 ^[b]	7 dies	DMF seca	68 ^[d]
6	B	100	100	170 ^[b]	7 dies	DMF seca	89 ^[d]
7 ^[e]	B	100	100	170 ^[b]	7 dies	DMF seca	63

[a] Totes les reaccions s'han realitzat a una concentració de 0.33 M amb respecte al 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **17** i utilitzant 4.2 equivalents de la base Cs₂CO₃. [b] Reacció en tub tancat. [c] Rendiment aïllat després de purificació per cromatografia en columna. [d] Rendiment aïllat després de cristal·lització amb acetona. [e] 0.22 M.

Seguidament, es seleccionaren les condicions estudiades en la preparació d'*N*-arilazoles a partir de bromoaril derivats (veure apartat 2.1.1). Així, quan s'emprà el CuI (20%) en combinació amb el lligand *N,N'*-dimetiletilediamina (80%), en el si de DMF seca en tub tancat, usant Cs₂CO₃ com a base, a 170°C durant 48h s'obtingué el producte de doble acoblament **9**, si bé, el seu rendiment fou baix (veure Taula 2.1, assaig 4 i Esquema 2.4).



Esquema 2.4

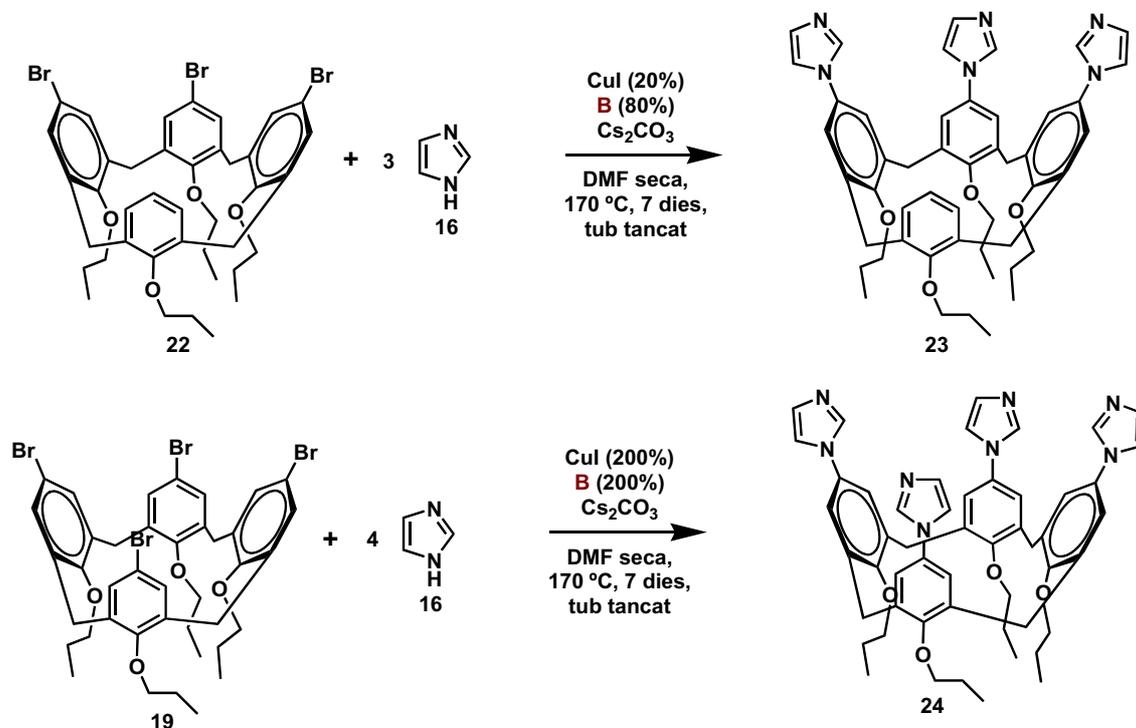
Després de nombrosos assaigs (veure Taula 2.1) s'obtingueren els millors resultats quan el doble acoblament es dugué a terme amb un 100 mol% de iodur de coure i de lligand DMEDA, és a dir, 50 mol% per cada un dels nuclis d'imidazole, a la temperatura de 170°C, en tub tancat i allargant el temps de reacció fins 7 dies (veure Esquema 2.4).

Seguint aquest protocol s'obtingué el bloc fonamental de 5,17-di(imidazol-1-il)-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **9** amb un rendiment del 89%, després de recristal·lització en acetona, el que significà un excel·lent resultat per aquest tipus de reacció (veure Taula 2.1, assaig 6). A més, en aquestes condicions no s'observà la formació productes procedents de la desbromació total o parcial del producte de partida.

Cal indicar que la concentració més adient per dur a terme la reacció fou 0.33 M, donat que a concentracions inferiors el rendiment disminuí (veure Taula 2.1, assaig 7).

Altrament, aquest protocol, s'aplicà a altres bromocalixarens dels que disposàvem. Així es realizaren assaigs d'acoblament amb els derivats de

tribromo i tetrabromocalix[4]arè **22** i **19**, respectivament, observant la formació dels corresponents productes de tri- i tetra-acoblament **23** i **24** (veure Capítol 6, part experimental).



Esquema 2.5

Malgrat tot, no fou possible la purificació del tetraimidazolil derivat **24**, si bé, fou identificat com a producte majoritari mitjançant espectrometria de masses (ESI-MS).

Finalment cal remarcar que es tracta del primer exemple de reacció d'acoblament en que es forma un enllaç directe entre el nitrogen de l'imidazole i el calix[4]arè en la seva corona superior ("upper rim").

2.1.3 5,17-DI(IMIDAZOLIL)-25,27-DI-*n*-PROPOXICALIX[4]ARÈ-26,28-CROWN-5

Dins de les diverses possibilitats ens proposarem l'obtenció d'un nou tipus d'entramat molecular d'imidazoli-calix[4]arè que, a més, es trobés convenientment funcionalitzat en la corona inferior (*“lower rim”*).

En aquest sentit es plantejà la preparació del di(imidazolil)-calix[4]arè **10** que incorpora una cadena de polièter unint els dos anells aromàtics, enllaçats, al mateix temps, als anells d'imidazole, aquest bloc fonamental conduirà a una arquitectura on es combinen dos tipus de funcionalitzacions amb capacitat de reconeixement molecular, per una banda, d'anions i, per altra, de cations. La qual cosa ens pot permetre accedir a un tipus de receptor heteroditòpic de parells iònics.

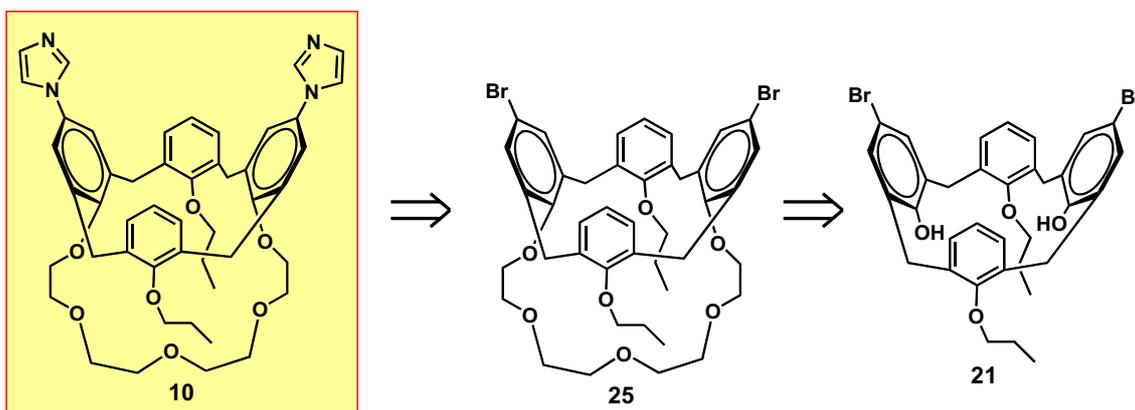


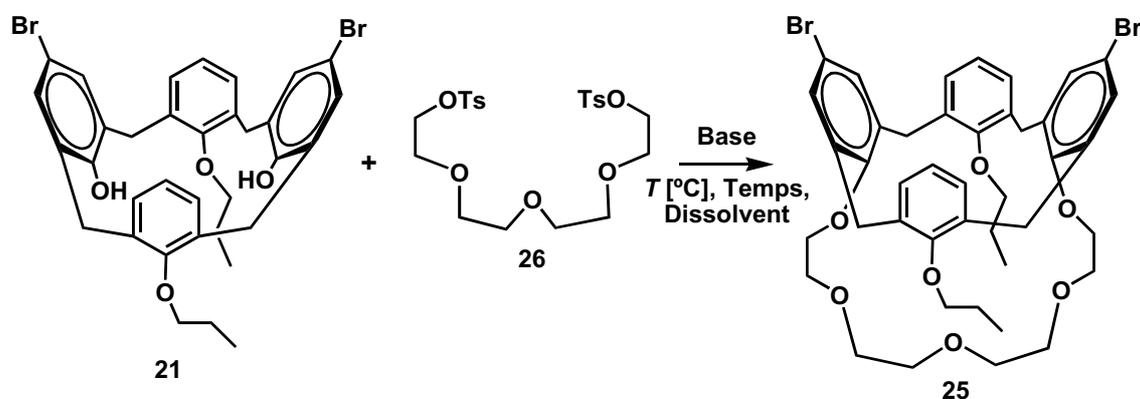
Figura 2.5

Donada l'experiència adquirida en la preparació del di(imidazolil)-calixarè **9** ens plantejarem la preparació del 5,17-di(imidazolil)-25,27-di-*n*-propoxicalix[4]arè-26,28-crown-5 **10** mitjançant la reacció d'acoblament de l'imidazole amb el dibromocalixarè **25**. Per altra part, el 5,17-dibromo-25,27-di-*n*-propoxicalix[4]arè-26,28-crown-5 **25** podia preparar-se a partir dibromodihidroxi derivat **21**, utilitzat anteriorment com intermedi de síntesi (veure Esquema 2.3).

A la literatura es troben descrits nombrosos derivats del calix[4]arè-crown-5 en els diferents tipus de conformacions del calix[4]arè, en diferents

proporcions en funció dels substituents o bé per la presència d'un catió metàl·lic <00MI1><06OBC1104>. Per a la seva preparació s'utilitzen diferents estratègies sintètiques, si bé, hi ha pocs exemples en que la incorporació de la cadena de polièter té lloc en calix[4]arens amb la conformació de tipus "con" ja funcionalitzats al "lower rim". Així, la preparació del precursor **25**, mantenint la conformació de "con", esdevingué un repte sintètic.

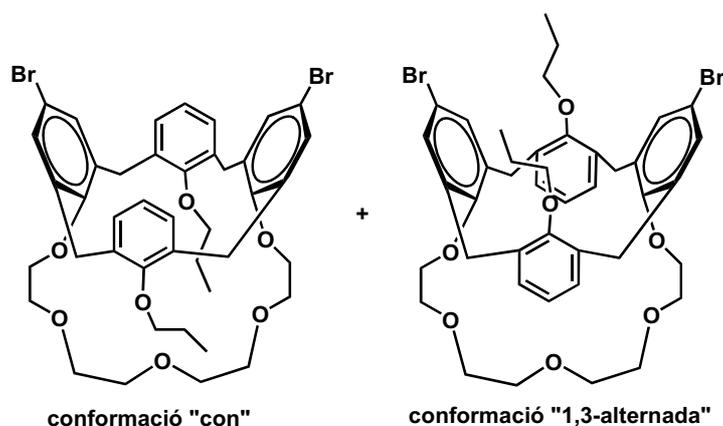
Amb aquests antecedents ens proposàrem la formació de l'èter corona sobre el dibromo-dipropoxicalix[4]arè **21** preparat amb anterioritat (veure apartat 2.1.2).



Per a dur a terme aquesta reacció s'utilitzà el di-tosilat de tetra(etilen)glicol **26** i s'assajaren l'ús de diferents bases i condicions de reacció que queden recollides a la Taula 2.2.

Inicialment, s'assajà l'ús del carbonat potàssic com a base en el si d'acetonitril anhidre a temperatura de reflux, durant 24 h sense que s'observés cap reacció, tot recuperant el producte de partida. Aquestes condicions es seleccionaren donat que havien estat anteriorment descrites per a la preparació de *p-tert*-butilcalix[4]arè-crown-5 <06OBC1104>.

Taula 2.2 Assaigs seleccionats de la reacció del di-tosilat de tetra(etilen)glicol **26** amb el 5,17-dibromo-25,27-di-*n*-propoxicalix[4]arè **21**^[a].



Assaig	Base	T [°C]	Temps	Dissolvent	Rmt [%] ^[b]	
					Con	1,3-Alternat
1	K ₂ CO ₃ (1.1 equiv)	reflux	24h	CH ₃ CN anh.	n.r	
2	Cs ₂ CO ₃ (3 equiv)	50	24h	CH ₃ CN anh.	83 ^[c]	
3	NaH (10 equiv)	50	96h	CH ₃ CN anh.	78	
4 ^[d]	NaH (10 equiv)	50	96h	CH ₃ CN anh.	60	
5	NaH (10 equiv)	50	96h	DMF seca	73 ^[e]	

[a] Totes les reaccions s'han assajat amb una concentració promig de 12.5 mM respecte el 5,17-dibromo-25,27-di-*n*-propoxicalix[4]arè **24**. [b] rendiment aïllat després de cristal·lització en acetona. [c] Rmt lit. del 58% <07T10778>. [d] Conc. de la reacció 25 mM. [e] Rmt lit. del 56% <06SCh199>.

Quan s'utilitzà una base feble com el carbonat de cesi s'observà la reacció de formació del 5,17-dibromo-25,27-di-*n*-propoxicalix[4]arè-crown-5 **25** (veure assaig 2), si bé, els estudis de RMN ¹H i ¹³C varen indicar que es trobava en una conformació de tipus "1,3-alternat" (veure Apartat 2.3).

Altrament, quan s'utilitzà una base forta com l'hidrur sòdic, es disminuï la temperatura i es perllongà el temps de reacció s'obtingué, únicament, el dibromo-calix[4]arè-crown-5 **25** en la conformació de tipus "con" (veure Taula 2.2, assaig 3).

Aquests assaigs posen de manifest l'important paper que juga el catió metàl·lic de la base que contribueix a un efecte plantilla (*“template”*) proporcionant un determinat tipus de confòrmer.

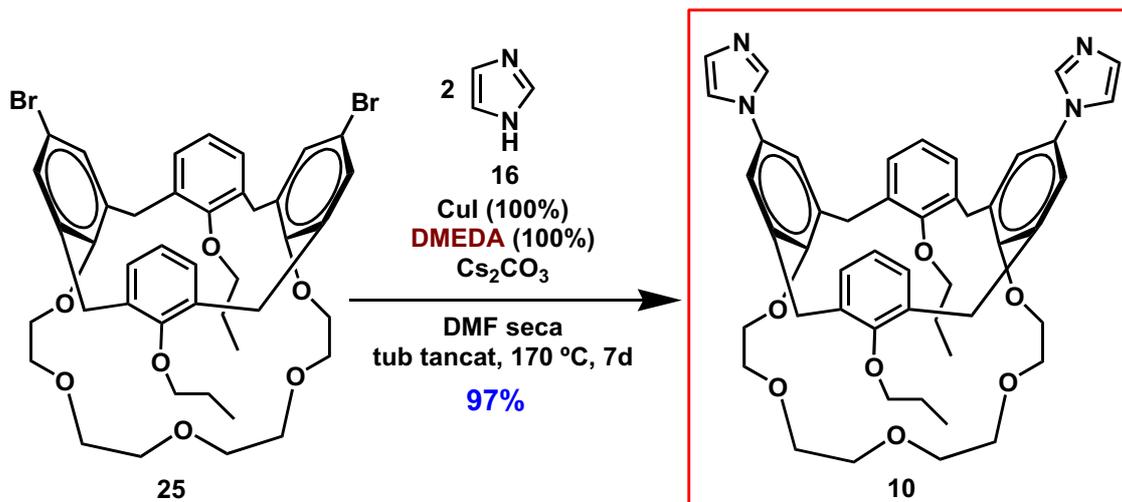
Tanmateix quan s'augmentà la concentració de la reacció el rendiment disminuí fins el 60 % (veure Taula 2.2, assaig 4).

Cal assenyalar que donada la baixa solubilitat en acetonitril dels materials de partida (**21** i NaH) en el medi de reacció fou necessari establir un període previ de formació del dianió (aproximadament 5h), fins l'obtenció d'una dissolució i observar el canvi de coloració indicatiu de la formació del dianió abans d'addicionar el di-tosilat **26**.

Finalment, a fi d'augmentar la solubilitat, es dugué a terme un assaig utilitzant DMF seca com a dissolvent, sense que el rendiment millorés quantitativament (veure Taula 2.2, assaig 5).

Cal destacar que amb posterioritat als assaigs realitzats el dibromo-calix[4]arè-crown-5 **25** fou descrit tant en la conformació de tipus “con” <06SCh199>, com en la conformació “1,3-alternada” <07T10778>, si bé, amb rendiments inferiors (56 % en DMF i 58 %, respectivament).

Un cop assolida la preparació del precursor amb la *“lower rim”* funcionalitzada, el darrer pas per a la preparació del bloc fonamental **10** corresponia al doble acoblament del dibromo derivat **25** amb l'imidazole. Per dur a terme aquesta reacció es seleccionaren les condicions utilitzades anteriorment per a la síntesi del diimidazolil-calix[4]arè **9** (veure Esquema 2.4).



Esquema 2.7

Així, la reacció es realitzà en presència d'un equivalent de CuI i de DMEDA (50 mol% per cada acoblament), utilitzant Cs_2CO_3 com a base, en el si de DMF seca en tub tancat a $170\text{ }^\circ\text{C}$ durant 7 dies, obtenint el di(imidazolil)-calix[4]arè-crown-5 **10** amb un 97% de rendiment un cop rentat i cristal·litzat en acetona.

Finalment, indicar que els derivats del calix[4]arè-crown-5 **25** i **10** no poden purificar-se per cromatografia en columna donat que queden parcialment retinguts.

Aquest resultat confirma l'eficiència del protocol establert per a reaccions d'acoblament entre bromocalix[4]arens i l'imidazole.

2.2 PREPARACIÓ DELS SISTEMES DICATIÒNICS DE BIS(IMIDAZOLI)-CALIX[4]ARÈ.

Un cop sintetitzats els blocs fonamentals de di(imidazolil)-calix[4]arè **9** i di(imidazolil)-calix[4]arè-crown-5 **10**, el següent objectiu consistí en l'obtenció dels corresponents sistemes dicatiònics, mitjançant l'alquilació d'ambdues unitats d'imidazole obtenint les corresponents sals de bisimidazoli **11·2X** i **12·2X**.

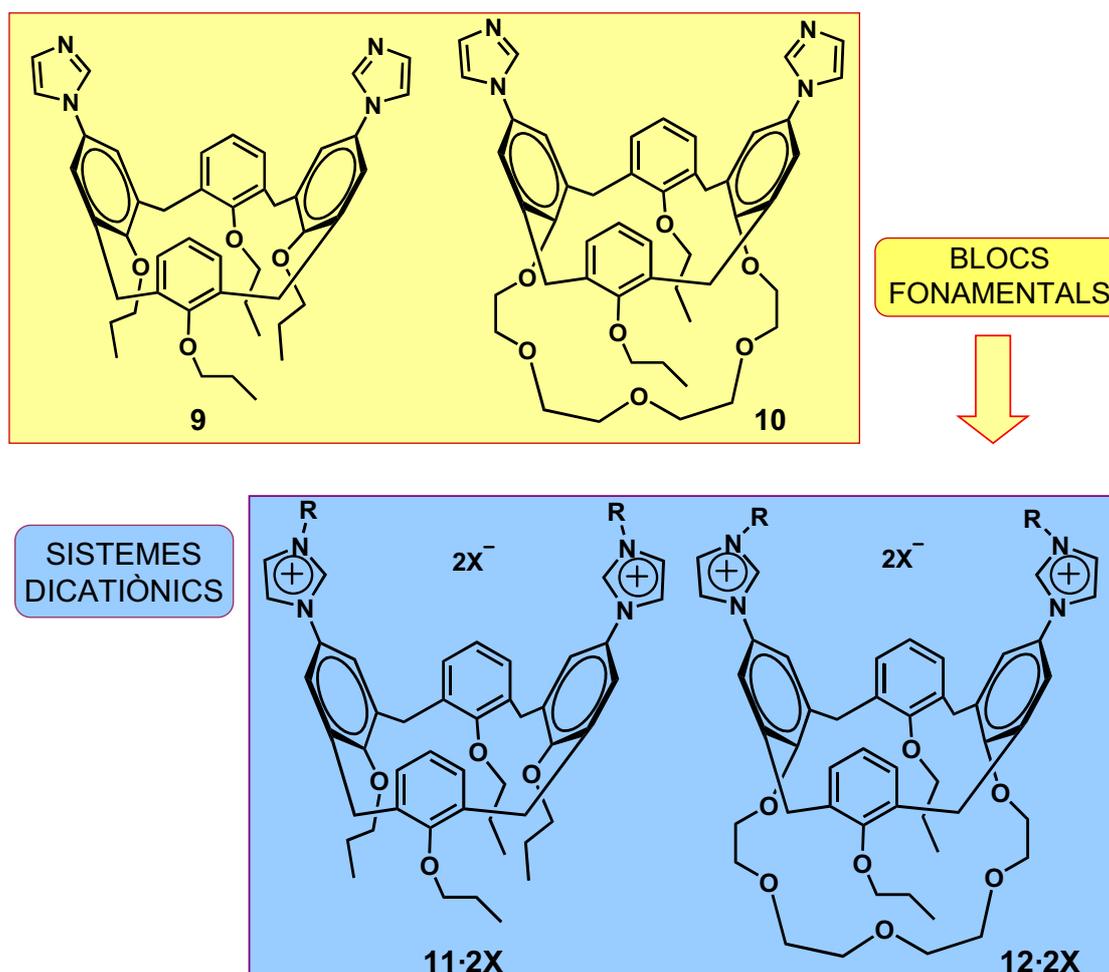
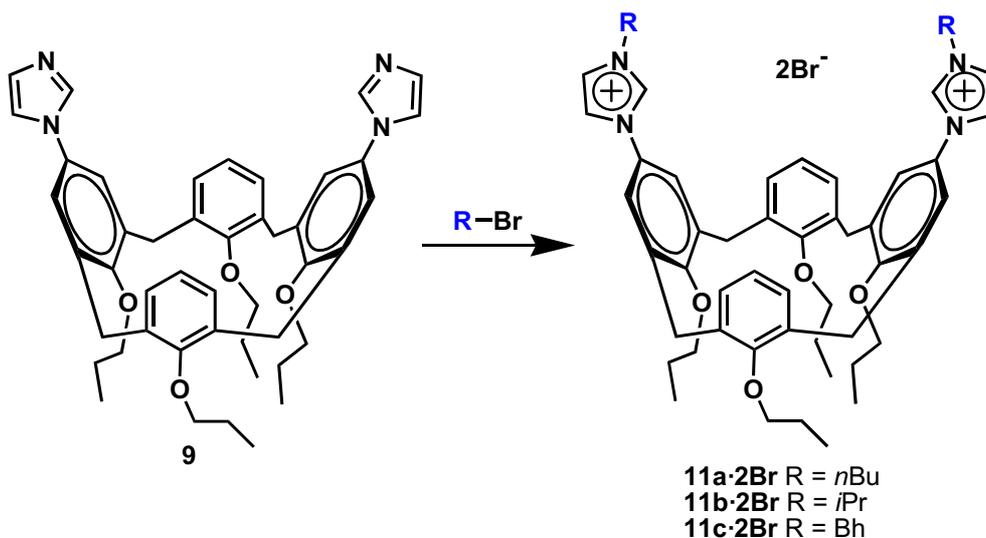


Figura 2.6

Respecte al di(imidazolil)-tetrapropoxicalix[4]arè **9** l'alquilació es dugué a terme amb diferents agents alquilants que s'utilitzaren, simultàniament, com a reactiu i dissolvent. Els resultats obtinguts es recullen a la Taula 2.3.



Esquema 2.8

Taula 2.3 Reacció d'*N*-alquilació del 5,17-diimidazolil-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **9**.

Assaig	Compost	Br-R	T [°C]	Temps [h]	Rmt. [%]
1	11a·2Br	Br- <i>n</i> Bu	reflux	8	50
2		Br- <i>n</i> Bu	reflux	24	95
3	11b·2Br	Br- <i>i</i> Pr	reflux	120	n.r
4		Br- <i>i</i> Pr	100 ^[a]	24	81
5		Br- <i>i</i> Pr	130 ^[a]	24	96
6	11c·2Br	Br-Bh	130 ^[a]	24	[b]

[a] Tub tancat. [b] Mescla de productes sense identificar.

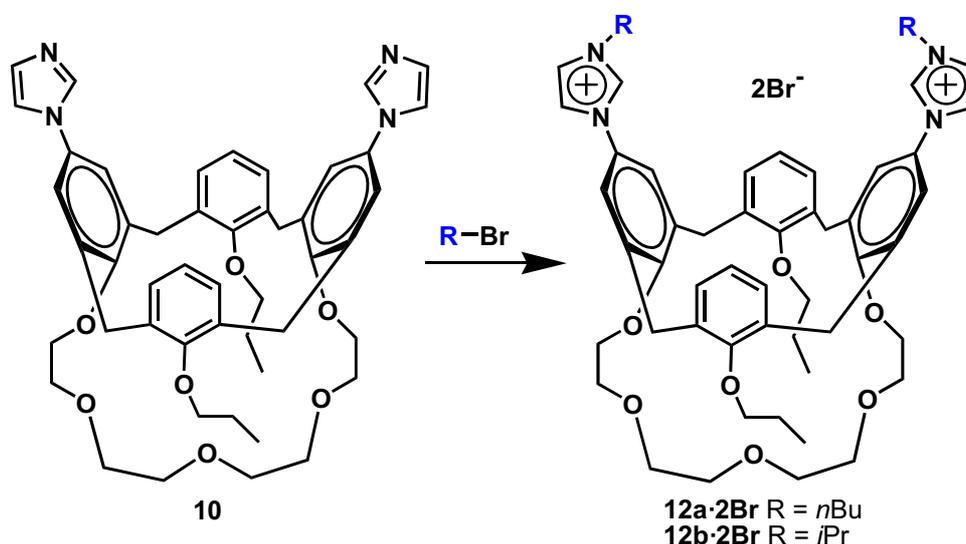
Inicialment, s'assajà l'alquilació de l'imidazole amb 1-bromobutà a temperatura de reflux durant 8 h obtenint un 50 % de rendiment del sistema dicatiònic **11a·2Br** (veure assaig 1). En perllongar el temps de reacció el rendiment augmentà de forma considerable (veure assaig 2).

Quan s'aplicaren les mateixes condicions en l'alquilació amb el 2-bromopropà no s'observà la formació del sistema dicatiònic **11b·2Br**, tot i mantenir-ho a temperatura de reflux durant 120 h (veure assaig 3). Tanmateix, quan la reacció es dugué a terme en tub tancat s'obtingué el dibromur de 5,17-bis[3-(2-propil)-1-imidazoli]-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè **11b·2Br**

amb bon rendiment (veure assaig 4) i aquest millorà en augmentar la temperatura fins 130 °C.

D'altra banda, quan s'assajà la quaternització de l'imidazole amb el bromobenzihidril com agent alquilant, en les condicions de reacció utilitzades pel sistema dicatiònic **11b·2Br**, s'obtingué una mescla de productes de la que no va ser possible aïllar ni identificar la corresponent sal de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11c·2Br**.

En referència, al bloc fonamental de di(imidazolil)-calix[4]arè-crown-5 **10**, la quaternització de les dues unitats d'imidazole es realitzà aplicant les condicions de reacció optimitzades anteriorment.



Esquema 2.9

Taula 2.4 Reacció d'*N*-alquilació del 5,17-diimidazolil-25,27-di-*n*-propoxicalix[4]arè-crown-5 **10**.

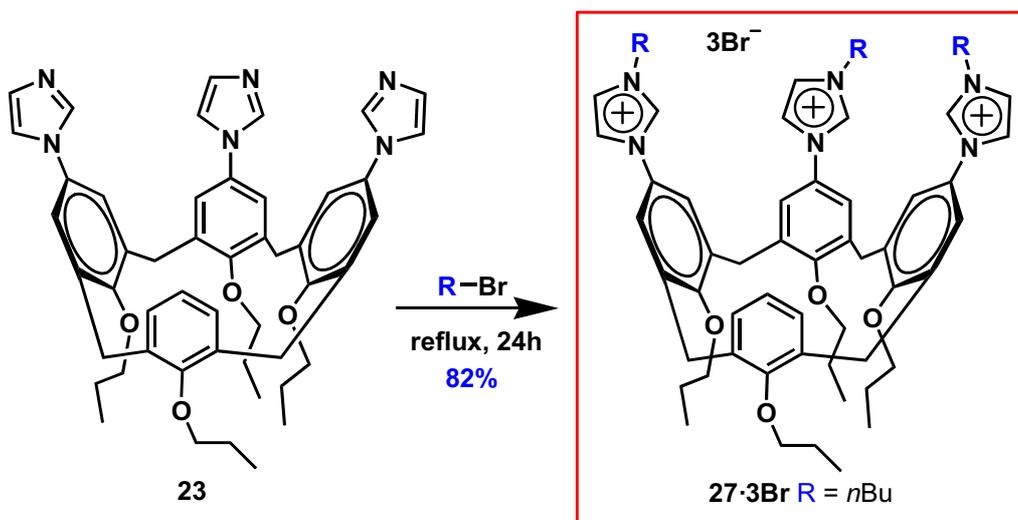
Assaig	Compost	Br-R	T [°C]	Temps [h]	Rmt. [%]
1 ^[a]	12a·2Br	Br- <i>n</i> Bu	reflux	24	71
2 ^[b]		Br- <i>n</i> Bu	reflux	24	97
3 ^[b]	12b·2Br	Br- <i>i</i> Pr	130 ^[c]	36	[d]

[a] Concentració 21 mM en respecte al 5,17-di(imidazolil)-25,27-*n*-dipropoxicalix[4]arè-crown-5 **10**. [b] Concentració 50 mM. [c] Reacció en tub tancat. [d] Mescla de productes no identificable.

Així, s'obtingué el dibromur de bis(*N*-butilimidazoli) **12a·2Br** per reacció de **10** amb 1-bromobutà a temperatura de reflux durant 24 h. Cal assenyalar que la reacció millorà en augmentar la concentració.

D'altra banda, quan la quaternització es dugué a terme amb 2-bromopropà, en tub tancat a 130 °C s'observà a les 24 h la formació del producte d'alquilació d'una de les unitats d'imidazole, junt amb altres productes que no es pogueren identificar. En perllongar el temps de reacció fins a 36 h únicament s'observaren productes de descomposició, pel que ja no s'assajaren altres condicions.

Finalment, cal indicar que com disposàvem del tri(imidazolil)-calix[4]arè **23** (veure apartat 2.1.2) es procedí a la reacció de quaternització de les tres unitats d'imidazole amb 1-bromobutà, en les condicions emprades en la preparació del sistema dicatiònic **11a·2Br** (veure Esquema 2.8), obtenint el bromur de tris(imidazoli)-calix[4]arè **37·3Br** amb bons rendiments.



Esquema 2.10

2.3 ESTUDI ESTRUCTURAL DELS ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ

Els compostos macrocíclics dicatiònics **11a,b·2Br** i **12a·2Br**, junt amb els seus precursors **9** i **10**, han estat identificats sense ambigüitat per mètodes espectroscòpics, d'anàlisi elemental o d'espectrometria de masses d'alta resolució (veure Capítol 6).

De tots ells s'ha realitzat un minuciós estudi per ressonància magnètica nuclear de ^1H i ^{13}C i s'han realitzat experiments d'homocorrelació H-H (ROESY) i experiments d'heterocorrelació H-C (HMBC i HSQC) quan ha estat necessari a fi de fer l'assignació completa de tots els senyals observats per RMN de ^1H i ^{13}C .

A més a més, s'ha aplicat la tècnica de l'espectrometria de masses per la completa caracterització dels compostos descrits, essent la tècnica de l'electrosprai, en mode positiu, la que aporta major informació estructural.

Un dels aspectes que cal tenir en compte a l'hora de realitzar l'estudi estructural de derivats de calix[4]arens és la de la conformació del sistema.

És conegut que els sistemes de calix[4]arè poden adquirir quatre conformacions diferents, segons la disposició relativa entre els seus anells aromàtics anomenades, segons Gutsche <89MI1> com a "con" (u,u,u,u), "con parcial" (u,u,u,d), "1,3-alternat" (u,d,u,d) i "1,2-alternat" (u,u,d,d) (veure Figura 2.5).

Aquestes conformacions poden identificar-se per RMN ^1H i ^{13}C pels senyals corresponents al pont $-\text{CH}_2-$ interanular. Així, per RMN ^1H s'observen 2 doblets, aproximadament a 3 i 4 ppm, quan la conformació és la de "con", mentre que, només s'observa un singlet a 3.7 ppm quan la conformació és "1,3-alternada". Altrament, en les conformacions de "con parcial" i "1,2-alternat" s'observen ambdós tipus de senyals.

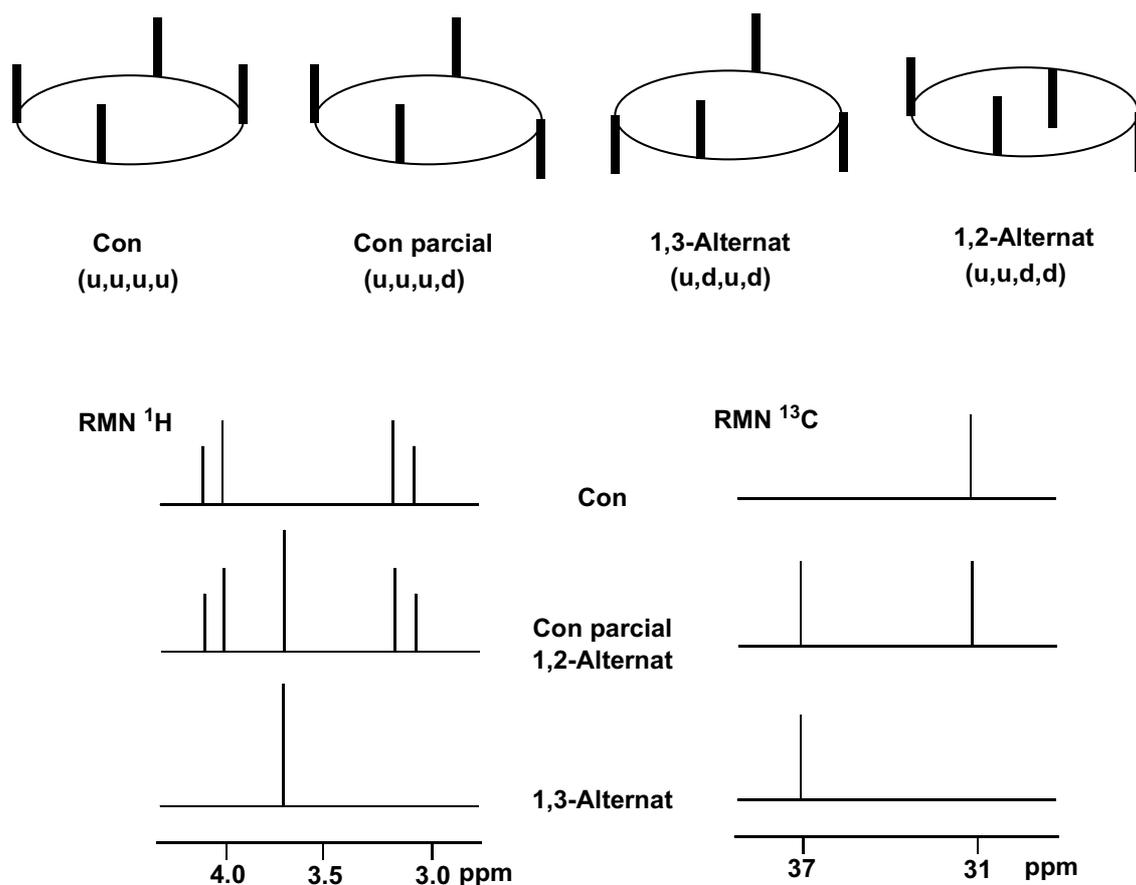


Figura 2.7

Per altra part, per RMN ^{13}C , Mendoza *i col.* <91JOC3372> van establir que el $\delta(-\text{CH}_2-)$ és de 31 ppm quan els grups aril adjacents s'orienten de forma *syn*, mentre que quan s'orienten de forma *anti* el $\delta(-\text{CH}_2-)$ és de 37 ppm.

Aquests antecedents ens permeteren conèixer la conformació dels sistemes d'imidazoli-calix[4]arè preparats, així com, la dels seus precursors.

Així, poguérem confirmar la conformació de tipus "con", per a tots els sistemes macrocíclics sintetitzats, donat que s'observà en tots els espectres de RMN de ^1H dos doblets clarament definits en regions compreses entre 3.13-3.44 ppm (protó equatorial, He) i entre 4.26-4.51 ppm (protó axial, Ha) (veure Taules 2.5 i 2.7).

Per altra banda, l'anàlisi de la diferència de desplaçament químic ($\Delta\delta$) entre ambdós doblets ens serveix de mesura del grau "d'aplanament" del

“con”¹. En totes les estructures derivades del calix[4]arè descrites en el present Capítol s’observà un $\Delta\delta = 1.19$ ppm entre ambdós doblets, que indicà l’existència d’un “con” regular en dissolució i només en la sal de bisimidazoli **12a-2Br** es manifestà cert grau d’aplanament del “con” ($\Delta\delta = 0.82$ ppm).

A més, per RMN de ¹³C observàrem com el senyal corresponent al -CH₂-interanular apareixia a desplaçaments químics entre 29.8-31.0 ppm confirmant la conformació de tipus “con” d’acord amb el descrit a la literatura <91JOC3372> (veure Taula 2.6 i 2.8).

La diferència conformacional entre els derivats de calix[4]arè es va poder comprovar en el procés de síntesi del dibromo-calix[4]arè-crown-5 **25**, on segons les condicions de reacció es pogué obtenir el confòrmer “1,3-alternat” (veure apartat 2.1.3).

A la Figura 2.8 es representen els espectres de RMN de ¹H i ¹³C per l’entramat molecular **25** en la conformació de tipus “con” i “1,3-alternada”. Així, s’observen els dos doblets a 3.13 ppm (He) i 4.32 ppm (Ha) corresponents als H del metilè interanular en el “con”, així com, el senyal a 30.6 ppm corresponent de C.

Tanmateix, en comparar amb els espectres de RMN de ¹H del confòrmer “1,3-alternat” de **25** (veure Figura 2.8) observàrem que els protons del metilè interanular apareixien com a un únic senyal a 3.77 ppm, mentre que, el senyal corresponent al carboni s’apantalla fins 37.7 ppm. En aquest darrer confòrmer el singlet de $\delta = 3.53$ ppm podia induir a ésser assignat al metilè interanular, però en realitzar l’experiment d’heterocorrelació d’HSQC aquesta hipòtesi es descartà en observar la correlació entre el H de $\delta = 3.77$ ppm i el C de $\delta = 37.7$ ppm (veure Figura 2.9).

¹ Existeix una varietat del confòrmer de tipus “con” anomenat “flattened or pinched cone” on $\Delta\delta$ entre els protons Ha i He és inferior a 0.9 ppm, de manera que, la mesura d’aquesta variació indica el grau “d’aplanament” o distorsió del “con” regular <06EJIC3369>.

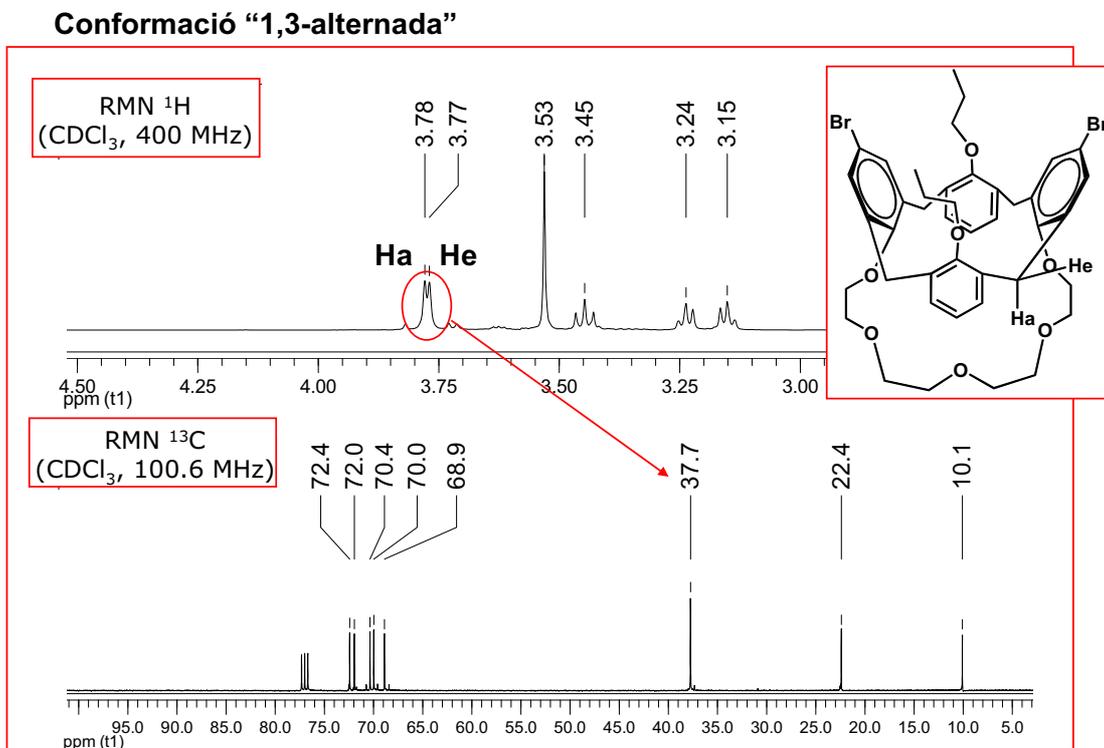
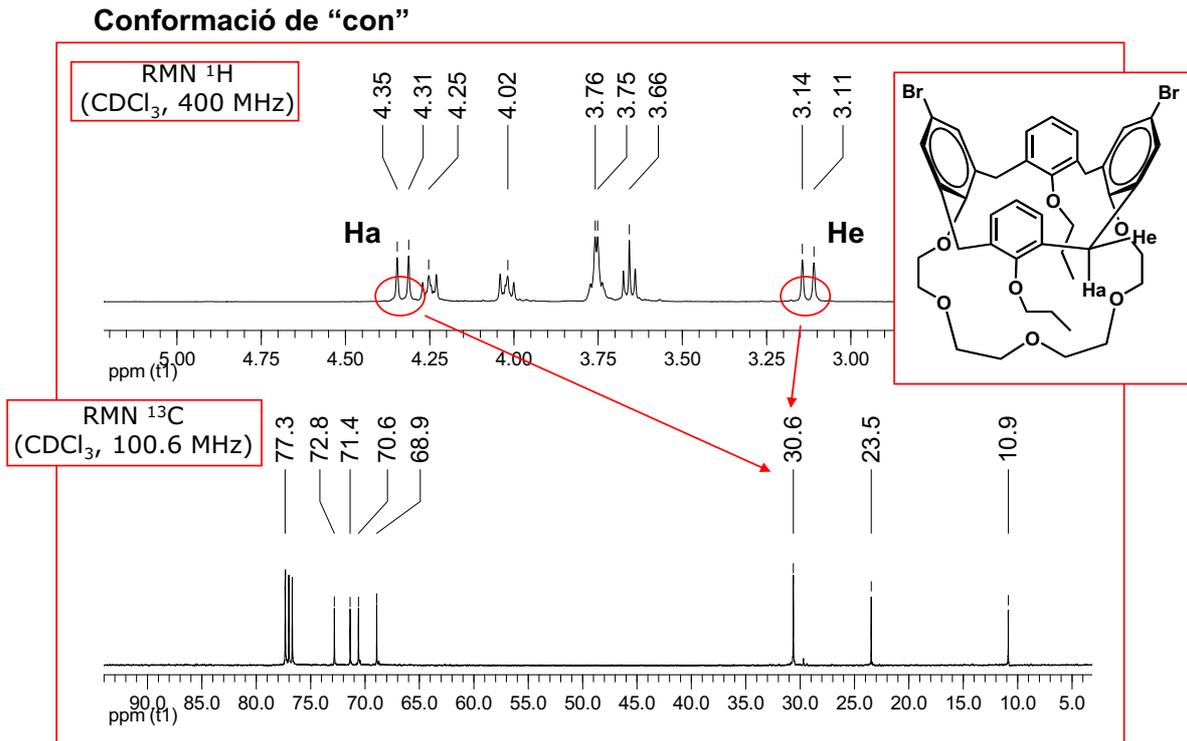


Figura 2.8

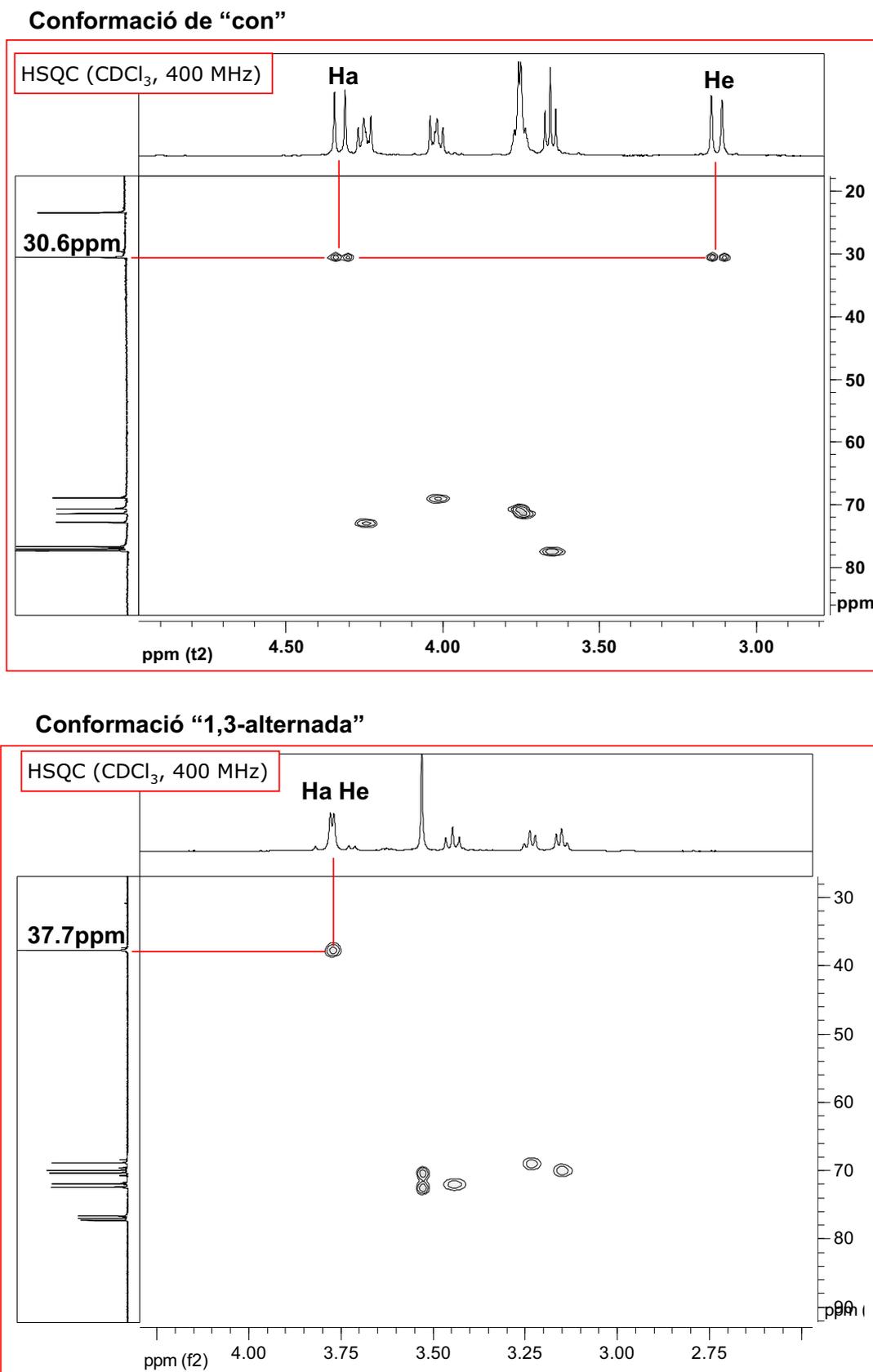


Figura 2.9

Per alta banda, es duagué a terme l'experiment d'homocorrelació H-H de ROESY amb el compost **25** en la conformació "1,3-alternada", on s'observaren les correlacions entre el protó aromàtic veí a l'àtom de Br (H-4: $\delta = 7.16$ ppm) i els protons $-\text{OCH}_2-$ del substituent *n*-propoxi adjacent (H-43: $\delta = 3.45$ ppm) (veure Figura 2.10).

A més a més s'observà les correlacions entre el protó H-10 (7.07 ppm) i els protons dels $-\text{CH}_2-$ de la primera unitat d'etilenglicol (H-30: $\delta = 4.25$ ppm i H-31: $\delta = 4.02$ ppm) (veure Figura 2.10).

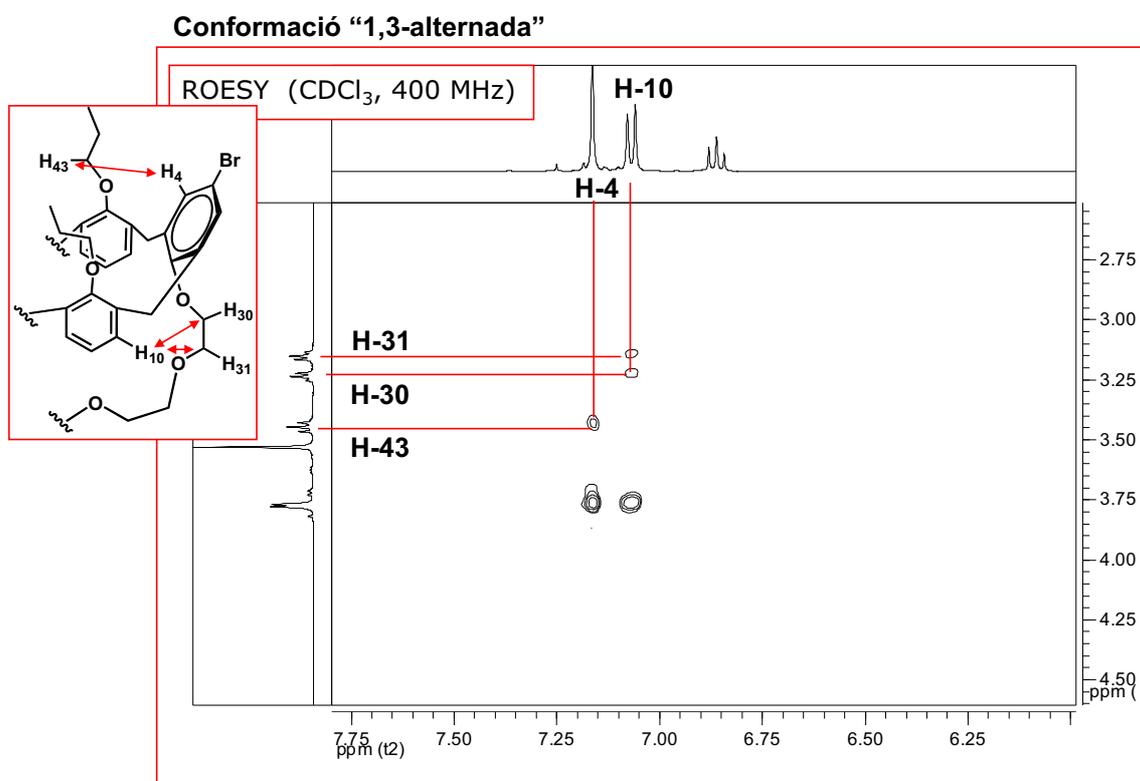


Figura 2.10

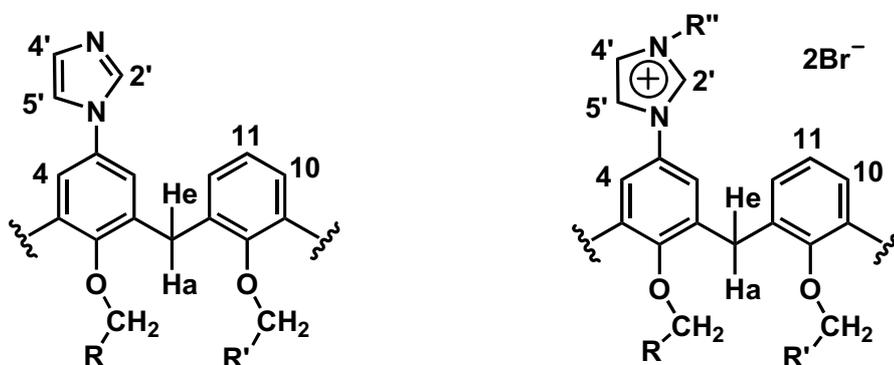
2.3.1. SALS DE BIS(IMIDAZOLI)-CALIX[4]ARÈ: ANÀLISI ESTRUCTURAL PER RMN DE ¹H I ¹³C.

L'estudi de RMN ¹H i ¹³C a 400MHz ens ha permès la identificació inequívoca tant de les sals de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a,b·2Br** i

bis(imidazoli)-calix[4]arè-crown-5 **12a·2Br**, com dels seus immediats precursors **9** i **10**, respectivament.

A les Taules 2.5 i 2.6 queden recollits els valors de desplaçament químic obtinguts per RMN de ^1H i RMN de ^{13}C , respectivament, amb els blocs fonamentals de diimidazolil-calix[4]arè **9** i **10** i les corresponents sals de bis(imidazoli) **11a,b·2Br** i **12a·2Br**.

Taula 2.5 Dades espectroscòpiques de RMN ^1H dels entramats moleculars **9,10**, **11a,b·2Br** i **12a·2Br** en CDCl_3 a $400\text{MHz}^{[a]}$.



9 R = R' = CH_2CH_3

10 R = $-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_2-$
R' = CH_2CH_3

11a·2Br R = R' = CH_2CH_3 , R'' = $n\text{-C}_4\text{H}_9$

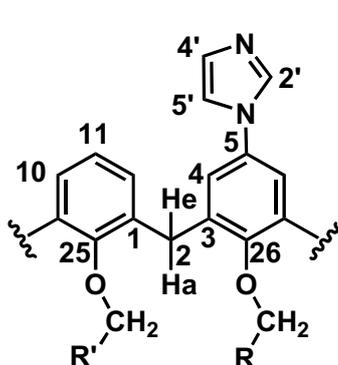
11b·2Br R = R' = CH_2CH_3 , R'' = $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

12a·2Br R = $-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_2-$, R'' = $n\text{-C}_4\text{H}_9$
R' = CH_2CH_3

Comp.	H-2'	H-4'	H-5'	Ha	He	$\Delta\delta^{[d]}$	H-4	H-10	H-11
9	7.38 ^[b]	6.94 ^[b]	6.56 ^[b]	3.20	4.51	1.31	6.48	6.85	6.76
10	7.88	7.32 ^[b]	7.21 ^[b]	3.22	4.43	1.21	7.17	6.10	6.27
11a·2Br	9.42	8.13 ^[c]	6.80	3.25	4.50	1.25	6.63	7.20	6.96 ^[c]
11b·2Br	10.41	7.92 ^[c]	7.33	3.39	4.37	0.98	7.74	6.68	5.37
12a·2Br	10.69	8.19 ^[c]	7.05 ^[c]	3.44	4.26	0.82	8.05	6.47	4.94
Comp.	$-\text{OCH}_2\text{-R}$	$-\text{OCH}_2\text{-R}'$	$-\text{NCH-R}''$						
9	3.81 ^[e]	3.96 ^[j]	-						
10	4.32 ^[f]	3.70 ^[k]	-						
11a·2Br	3.72 ^[g]	4.00 ^[l]	4.50 ^[o]						
11b·2Br	3.63 ^[h]	3.96 ^[m]	4.75 ^[p]						
12a·2Br	4.22 ^[i]	3.59 ^[n]	4.11 ^[q]						

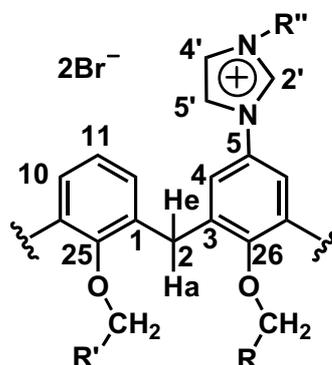
[a] Els senyals de protó equivalents han estat abreujats d'acord amb H-4 = H-4,6,16,18.
[b] Banda ampla. [c] Assignació per ROESY. [d] $\Delta\delta = \delta\text{Ha} - \delta\text{He}$. [e] 1.96, 1.06. [f] 4.17, 3.76. [g] 1.93, 1.09. [h] 2.03, 1.06. [i] 4.17, 3.76. [j] 1.96, 0.98. [k] 1.91, 1.10. [l] 1.93, 0.90. [m] 1.90, 0.97. [n] 1.93, 1.08. [o] 1.76, 1.30, 0.90. [p] 1.48. [q] 1.76, 1.33, 0.95.

Taula 2.6 Dades espectroscòpiques de RMN ^{13}C dels macrocicles **9**, **10**, **11a,b-2Br** i **12a-2Br** en CDCl_3 a 100.6 MHz^[a].



9 R = R' = CH_2CH_3

10 R = $-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_2-$
R' = CH_2CH_3



11a-2Br R = R' = CH_2CH_3 , R'' = $n\text{-C}_4\text{H}_9$

11b-2Br R = R' = CH_2CH_3 , R'' = $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

12a-2Br R = $-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_2-$, R'' = $n\text{-C}_4\text{H}_9$
R' = CH_2CH_3

Comp.	C-2'	C-4'	C-5'	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
9	135.0	130.1	117.7	135.0	31.0	136.0	120.6	131.6
10	135.7	130.0 ^[b]	118.5 ^[b]	132.0	30.8	138.0	121.8	131.6
11a-2Br	133.8	124.6 ^[b]	118.7	135.1 ^[c]	30.9	137.0 ^[c]	119.9	128.8
11b-2Br	133.7	119.9 ^[b]	121.5	132.1 ^[c]	30.1	138.7 ^[c]	121.3	128.5
12a-2Br	134.8	121.3 ^[c]	129.0	131.2	29.8	138.9	121.1 ^[c]	134.8

Comp.	C-10	C-11	C-25 ^[b]	C-26 ^[b]	-OCH ₂ - R ^[b]	-OCH ₂ - R' ^[b]	-NCH ₂ - R''
9	128.6	122.6	156.7	155.3	77.3 ^[d]	76.8 ^[i]	—
10	127.5	122.5	154.8	157.6	72.9 ^[e]	77.3 ^[j]	—
11a-2Br	129.7	123.9	156.7	156.7	77.5 ^[f]	76.7 ^[k]	49.9 ^[n]
11b-2Br	128.8	121.2	158	154.8	76.8 ^[g]	76.5 ^[l]	53.4 ^[o]
12a-2Br	128.3	121.2 ^[c]	154.1	158.4	72.9 ^[h]	77.7 ^[m]	49.5 ^[p]

[a] Els senyals de carboni equivalents han estat abreujats d'acord amb C-4 = C-4,6,16,18. [b] Assignat per HMBC i HSQC. [c] Senyals interconvertibles. [d] 23.3,10.4. [e] 68.9, 70.9, 71.3. [f] 22.9, 9.8. [g] 23.1, 9.9. [h] 69.5, 71.3, 71.7. [i] 23.1, 10.1. [j] 23.4,10.8. [k] 23.4, 10.6. [l] 23.4, 10.5. [m] 23.5, 10.8. [n] 32.4, 19.4, 13.5. [o] 22.9. [p] 31.8, 19.4, 13.4.

Mitjançant els experiments d'homocorrelació de H-H de ROESY s'ha dut a terme l'assignació dels protons de metilè interanular, així com, dels protons de l'anell d'imidazoli de les sals **11a,b-2Br** i **12a-2Br**.

En el bloc fonamental **9**, els senyals corresponents als protons metilènics interanulars apareixen com a dos doblets clarament diferenciats a

3.20 i 4.51 ppm, indicatiu de la conformació de tipus “con”, que corresponen als protons equatorials (He) i axials (Ha), respectivament.

En l'experiment de ROESY dut a terme amb el compost **9** s'observà que el senyal de 3.20 ppm correlacionava amb el senyal de 6.48 ppm corresponent al protó de l'anell aromàtic veí a l'anell d'imidazole H-4 i amb el senyal de 6.85 ppm corresponent al protó anàleg de l'altre anell aromàtic H-10, aquest fet indica que els tres tipus d'hidrògens es troben a la mateixa cara (“upper rim”) i per tant es tracta del protó He. Per altra part, el doblet a 4.51 ppm correlaciona amb els senyals corresponents als –CH₂– units als àtoms d'oxigen dels substituents *n*-propoxi dels anells aromàtics adjacents, el que indica que es tracta dels protons Ha (veure Figura 2.12).

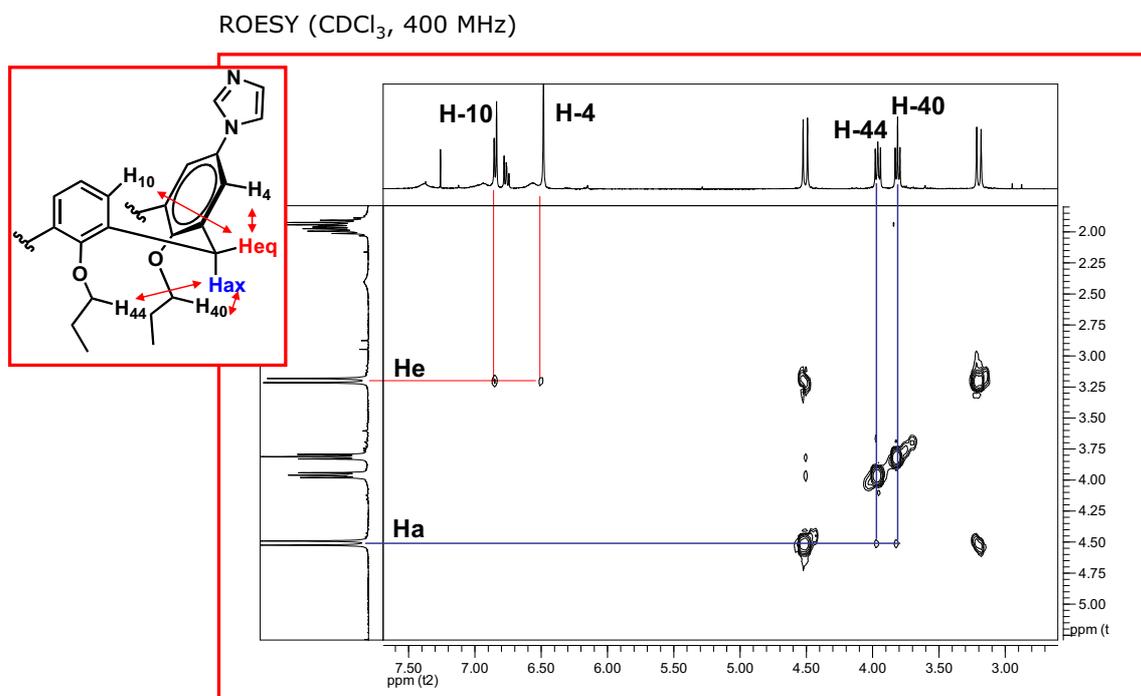


Figura 2.11

Aquesta assignació es feu extensiva a la resta de derivats de calix[4]arè estudiats, sempre i quan es mantingués la conformació de tipus “con” característica d'aquests compostos.

Altrament, l'assignació dels protons de l'anell d'imidazoli en els dications **11a,b-2Br** i **12a-2Br**, es dugué a terme mitjançant l'experiment de ROESY.

En realitzar l'experiment d'homocorrelació H-H amb la sal de bisimidazoli-calix[4]arè **11a·2Br** s'observà la interacció entre el senyal del protó H-2' de l'anell d'imidazoli ($\delta = 9.42$ ppm) tant amb l'H-4 del nucli aromàtic adjacent ($\delta = 6.63$ ppm) com amb el $-\text{CH}_2-$ unit a l'àtom de nitrogen ($\delta = 4.50$ ppm) (veure Figura 2.12). Per altra part, la correlació entre el senyal del $-\text{CH}_2-$ unit a l'àtom de nitrogen amb el senyal de $\delta = 8.13$ ppm ens indica que aquest correspon a l'H-4' de l'anell d'imidazoli (veure Figura 2.12). D'igual forma, en observar la correlació entre l'H-4 de l'anell aromàtic adjacent amb el senyal de $\delta = 6.80$ ppm ens indica que aquest correspon a l'H-5' de l'anell d'imidazoli (veure Figura 2.12).

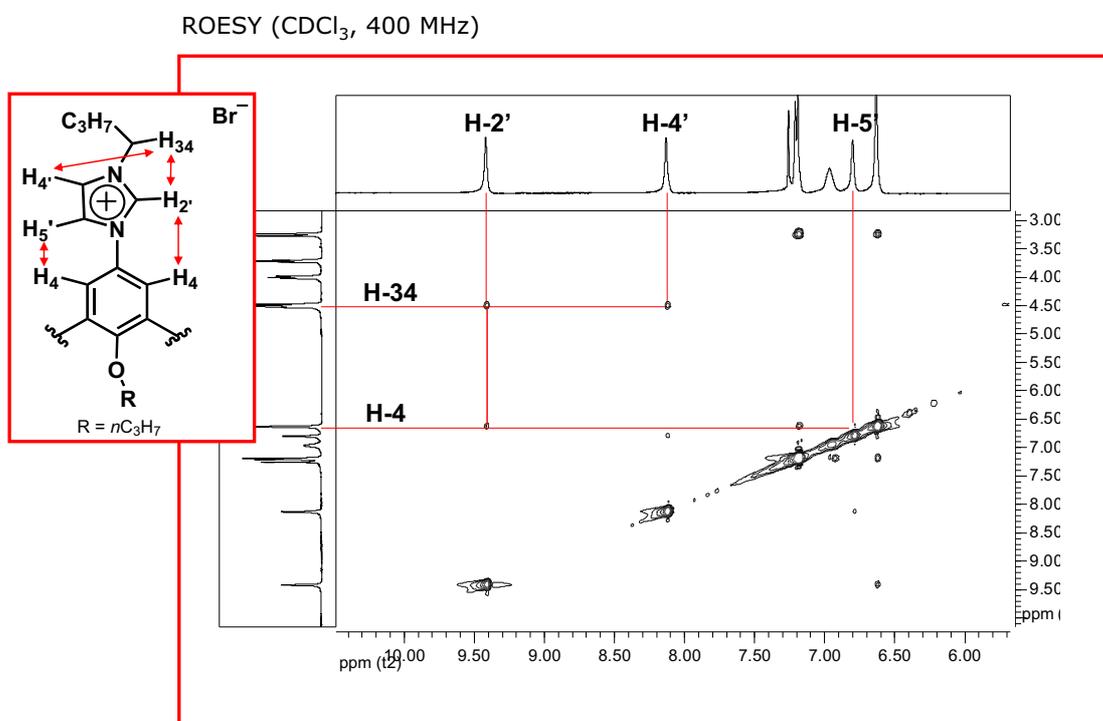


Figura 2.12

Seguint els mateixos criteris es realitzà l'assignació mitjançant experiments de ROESY dels sistemes dicatiónics **11b·2Br** i **12a·2Br** (veure Capítol 6).

2.4 BALANÇ DE RESULTATS:

- S'ha dut a terme per primera vegada la reacció de formació d'un enllaç directe entre el N de l'imidazole i l'anell aromàtic del calixarè, a la corona superior ("*upper rim*"), mitjançant una reacció d'acoblament de tipus Ullman catalitzada per coure. Seguint aquest procés s'ha obtingut el bloc fonamental de di(imidazolil)-tetrapropoxicalix[4]arè **9**.
- Aplicant el mateix protocol s'ha assolit la síntesi del bloc fonamental de di(imidazolil)-calix[4]arè-crown-5 **10**, tot i la dificultat addicional que representa la presència de la cadena de polietilenglicol a la corona inferior ("*lower rim*").
- S'han preparat els sistemes dicatiónics de bis(imidazoli)-calixarè **11a,b·2Br** i **12a·2Br** per quaternització dels nuclis d'imidazole accedint a nous entramats moleculars basats en sals d'imidazoli.
- S'han identificat sense ambigüitat els sistemes catiónics preparats així com tots els seus precursors mitjançant els mètodes espectroscòpics adients.

CAPÍTOL 3

ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI- CALIX[4]ARÈ: BIS(CARBENS *N*-HETEROCÍCLICS) COM A LLIGANDS BIDENTATS

3. ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ: BIS(CARBENS N-HETEROCÍCLICS) COM A LLIGANDS BIDENTATS.

El descobriment de carbens *N*-heterocíclics estables (*NHC*) ha suposat un important avenç en l'àrea de la química organometàl·lica i de coordinació, constituint una nova classe de lligands. Els complexos *NHC*-metall han mostrat una elevada estabilitat, tant respecte la seva manipulació com respecte la seva vida mitja, a més de presentar excel·lents propietats catalítiques en una àmplia varietat de reaccions $\langle 02AG(E)1290 \rangle \langle 07AG(E)2768 \rangle$. En conseqüència, la preparació de nous complexos organometàl·lics amb carbens *N*-heterocíclics continua essent un objectiu de recerca actual.

Per altra banda, els calix[4]arens proporcionen una plataforma excepcionalment útil per a la preparació de lligands multidentats amb punts d'ancoratge convergents, malgrat haver estat poc utilitzats en química catalítica. L'originalitat de l'entramat molecular dicatiònic de bis(imidazoli)-calix[4]arè li confereix la possibilitat d'actuar com a lligand bidentat en formar-se el doble carbè. En aquest context, ens proposarem la preparació de complexos *NHC*-Pd a partir dels calix[4]arens dicatiònics **11a,b·2Br**.

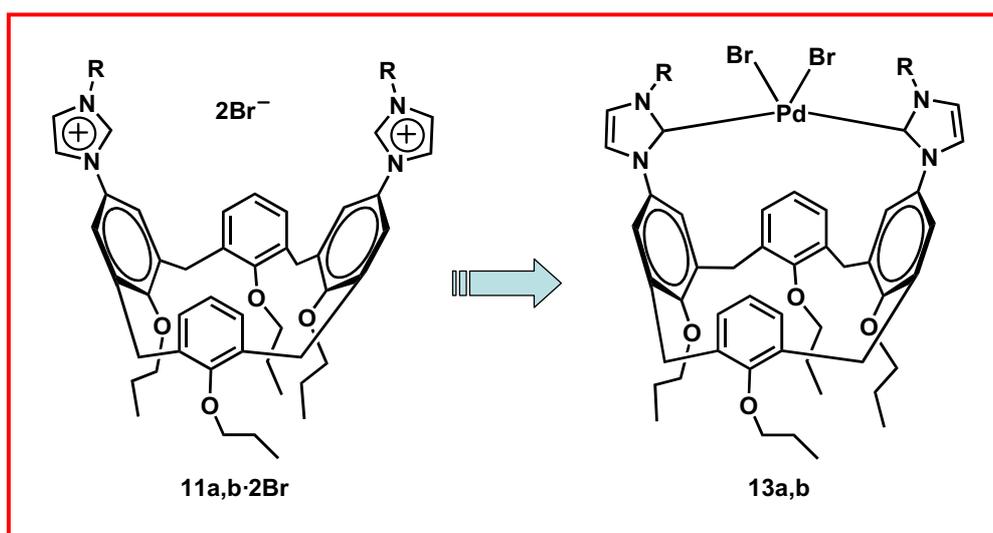


Figura 3.1

El treball descrit en el present capítol es troba recollit en la publicació *Organometallics*, **2007**, 5125-5128.

3.1. SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DELS COMPLEXOS DE BIS(IMIDAZOLIDEN)-PAL·LADI (NHC-Pd-NHC)

En els darrers anys, una àmplia selecció d'entramats moleculars basats en sals d'imidazoli han estat estudiats com a precursors de lligands en química organometal·lica, suposant, a més, un important desenvolupament en el camp de la recerca de nous catalitzadors homogenis i heterogenis. La formació de carbens a partir de sals d'imidazoli, en fase gas, ja havia estat observada en el nostre grup de recerca en els sistemes dicatiónics **6** <00RCMS1443, 02CEJ474, 02EJO1221, 07IJMS80>. Més recentment, ha estat estudiada la formació de complexos organometal·lics a partir de les sals de bis(imidazoli) **7** <07S865>, així, com, la seva capacitat de generar sistemes catalítics *in situ* amb espècies de Pd (II) tant amb aquests dications <07TH1> com amb els sistemes d'oxazolina imidazoli **8** <07JCS(D)2696>.

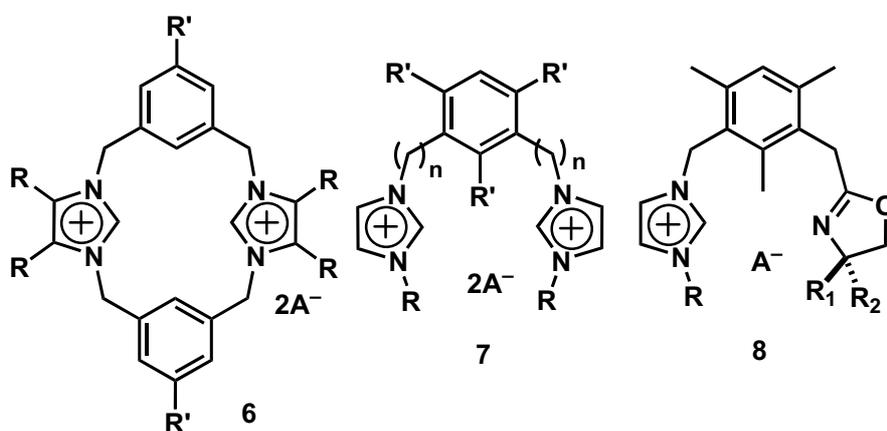


Figura 3.2

Els sistemes dicatiónics **11a,b·2Br** es troben constituïts per una estructura organitzada com és el calix[4]arè amb dues unitats d'imidazoli unides, directament, a la seva corona superior (*“upper rim”*) el que els proporciona excel·lents condicions per transformar-se en lligands bidentats.

A la literatura només es troba un únic exemple descrit Schatz *i col.* <04EJO607><06EJO2378>, en que s'incorporen dues unitats d'imidazoli a la corona superior ("upper rim") del calix[4]arè usant un metilè com a espaiador. A més aconseguixen preparar el corresponent complex *cis*-NHC-Pd-NHC, si bé, ho fan amb baixos rendiments.

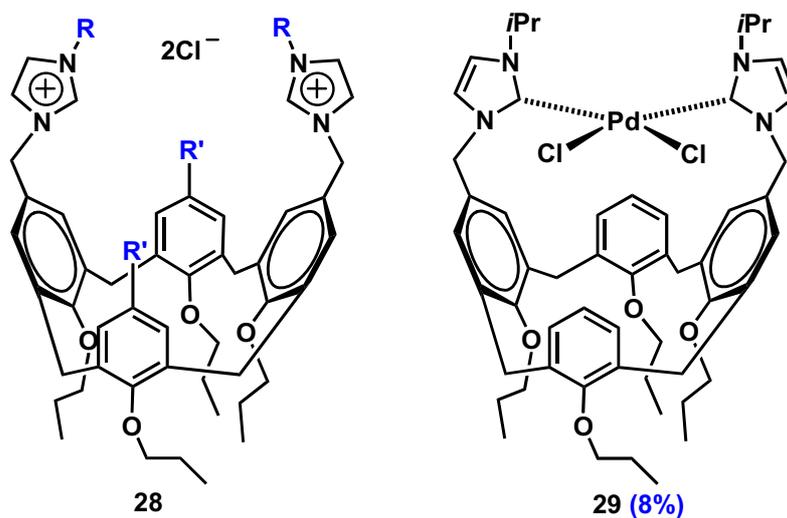
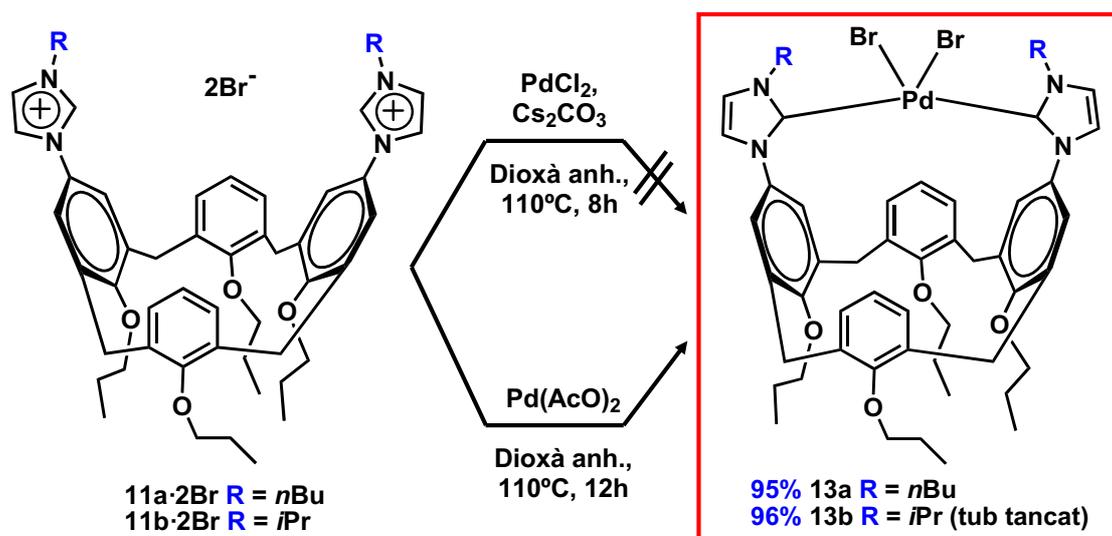


Figura 3.3

Amb aquests antecedents, el nostre estudi es centrà en la preparació i caracterització dels complexos de bis(imidazoliden)-pal·ladi **13a,b** a partir de les sals d'imidazoli precursors **11a,b**·**2Br**.

Inicialment, es va intentar la formació del complex de pal·ladi a partir del sistema dicatiònic **11a**·**2Br** utilitzant Cs_2CO_3 com a base en presència de PdCl_2 en el si de dioxà anhidre a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durant 5h <04JA5046>. Malauradament no es detectà la formació del complex esperat, tot generant productes d'alteració (veure Esquema 3.1).



Esquema 3.1

Per altra banda, quan s'utilitzà acetat de pal·ladi com a base i com a font de Pd(II) en el si de dioxà anhidre, a 110°C durant 5h s'obtingué el complex *NHC*-Pd-*NHC* **13a** amb un rendiment del 42% (veure assaig 2, Taula 3.1).

En allargar el temps de reacció fins 12h el rendiment augmentà fins el 95%. Utilitzant les mateixes condicions de reacció, en tub tancat, fou possible preparar el complex de pal·ladi **13b** a partir del sistema de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11b·2Br**.

A la Taula 3.1 es descriuen els assaigs seleccionats que ens conduïren a l'obtenció del complexos organometàl·lics **13a,b**:

Taula 3.1 Assaigs seleccionats de complexació amb "Pd" per a l'obtenció dels complexos **13a,b**^[a].

Assaig	Precursor	Agent complexant	T [°C]	Temps	Rmt [%]
1	11a·2Br	PdCl ₂ /Cs ₂ CO ₃ ^[b]	80	5h	[c]
2	11a·2Br	Pd(OAc) ₂ ^[d]	110	5h	42
3	11a·2Br	Pd(OAc) ₂ ^[d]	110	12h ^[e]	95
4	11b·2Br	Pd(OAc) ₂ ^[d]	110	12h ^[e,f]	96

[a] Totes les reaccions han estat assajades a una concentració 15 mM en respecte dels sistemes dicatiónics **11a,b·2Br** en dioxà anhidre. [b] 1 equiv de PdCl₂: 10 equiv de Cs₂CO₃. [c] Productes d'alteració. [d] 1.1 equivalents. [e] A l'inici 1 hora a 50°C. [f] Tub tancat.

La preparació del complex demostra la formació del carbè, que ha estat estabilitzat per coordinació amb el pal·ladi. Així podem establir que l'estructura de bis(imidazoli)-calix[4]arè ha actuat com a precursor d'un lligand bidentat pel metall, generant un complex *NHC*-Pd-*NHC*.

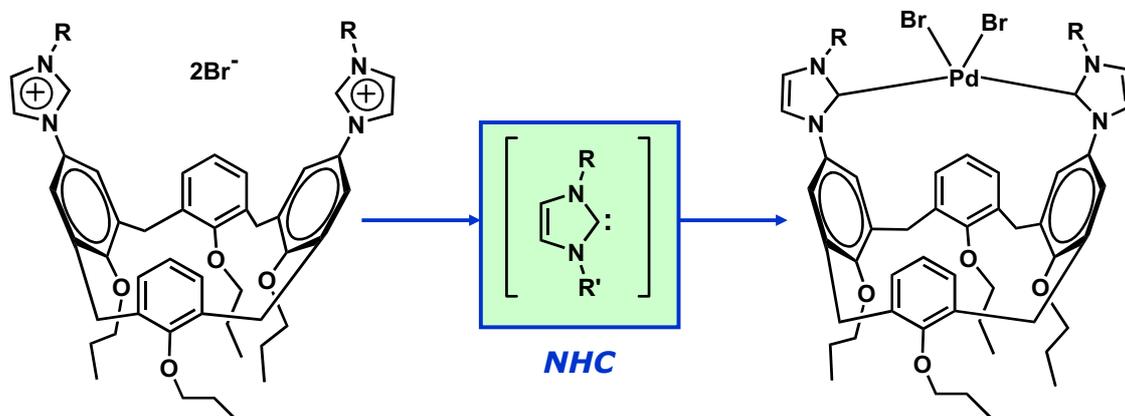


Figura 3.4

Cal remarcar l'elevada estabilitat mostrada dels complexos organometàl·lics sintetitzats, tant en estat sòlid com en dissolució, durant períodes superiors a 6 mesos, admetent procediments clàssics de manipulació de laboratori com la purificació per cromatografia en columna, en gel de sílice, o bé la cristal·lització.

Els complexos de bis(carbè)pal·ladi **13a,b** sintetitzats han estat identificats sense ambigüitat per mètodes espectroscòpics i d'anàlisi elemental (veure Capítol 6). De tots ells s'ha realitzat un minuciós estudi per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 i s'han dut a terme experiments d'homocorrelació H-H de ROESY i experiments d'heterocorrelació H-C (HMBC i HSQC) per a la completa assignació dels senyals (veure Capítol 6).

Per altra banda, la tècnica de ESI(+)-MS ens va permetre confirmar la formació del complex de pal·ladi.

Finalment, cal destacar que s'obtingueren cristalls de qualitat suficient del complex de bis(*N*-butilimidazoliden)pal·ladi **13a** per a la realització de

l'estudi de difracció de Raigs X¹ que ens permeté determinar la geometria del complex *NHC*-Pd-*NHC*.

Tal i com calia esperar, per RMN ¹H i ¹³C s'observaren els canvis més significatius en l'anell heterocíclic. Així en comparar els espectres de RMN de ¹H del sistema dicatiónic **11a,b-2Br** amb els corresponents complexos de pal·ladi **13a,b** s'observà la desaparició del senyal corresponent al protó H-2', junt amb l'apantallament dels senyals corresponents als protons H-4' i H-5' de l'heterocicle (veure Figura 3.5).

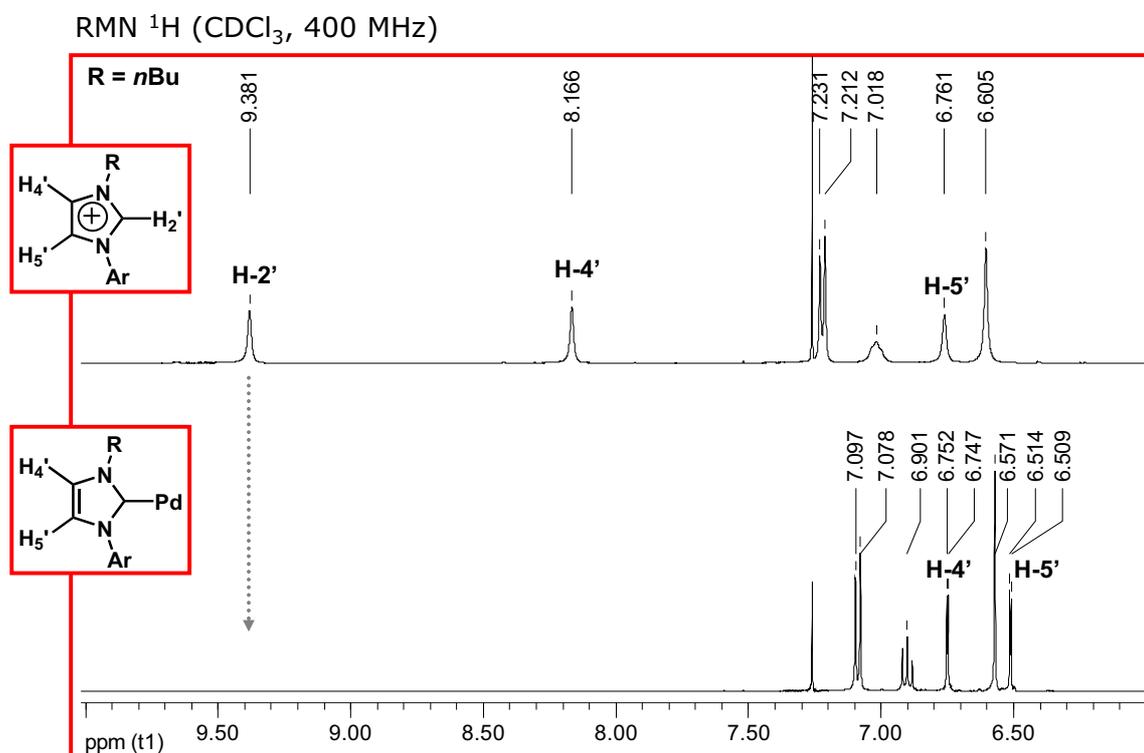
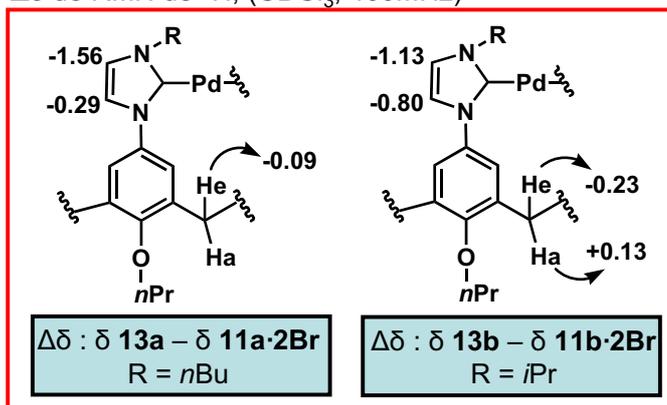


Figura 3.5 Comparació dels espectres de RMN de ¹H del calix[4]arè dicatiónic **11a-2Br** (part superior) i el complex **13a** (part inferior).

Altrament, l'adaptació conformacional de l'estructura del calix[4]arè per a facilitar la formació del complex *NHC*-Pd-*NHC* es veu reflectida de forma especial en els protons del metilè interanular on s'observa l'apantallament dels protons He i el desapantallament dels protons Ha (veure Figura 3.6).

¹ Realitzat pel Prof. X. Solans i la Dra. M. Font-Bardia del Dpt. de Mineralogia i Dipòsits Minerals de la Universitat de Barcelona.

$\Delta\delta$ de RMN de ^1H , (CDCl_3 , 400MHz)



$\Delta\delta$ de RMN de ^{13}C , (CDCl_3 , 100.6MHz)

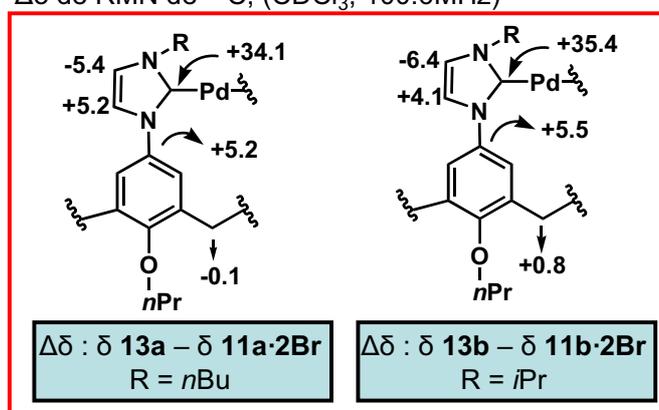


Figura 3.6 Diferències de desplaçament químic ($\Delta\delta$) de ^1H i ^{13}C (ppm) entre els complexos **13a,b** i calix[4]arens dicatiònics **11a,b·2Br** en CDCl_3 al 400MHz.

En referència a la RMN de ^{13}C , cal destacar el despantallament significatiu del carboni-2' de l'heterocicle des de 134 ppm fins a 170 ppm, valor coherent amb el d'un carbè coordinat amb el pal·ladi (veure Figures 3.6 i 3.7). Cal assenyalar que aquests valors de desplaçament químic concorden amb els descrits en la literatura per a altres complexos NHC-Pd <04JA5046> <07OM253>.

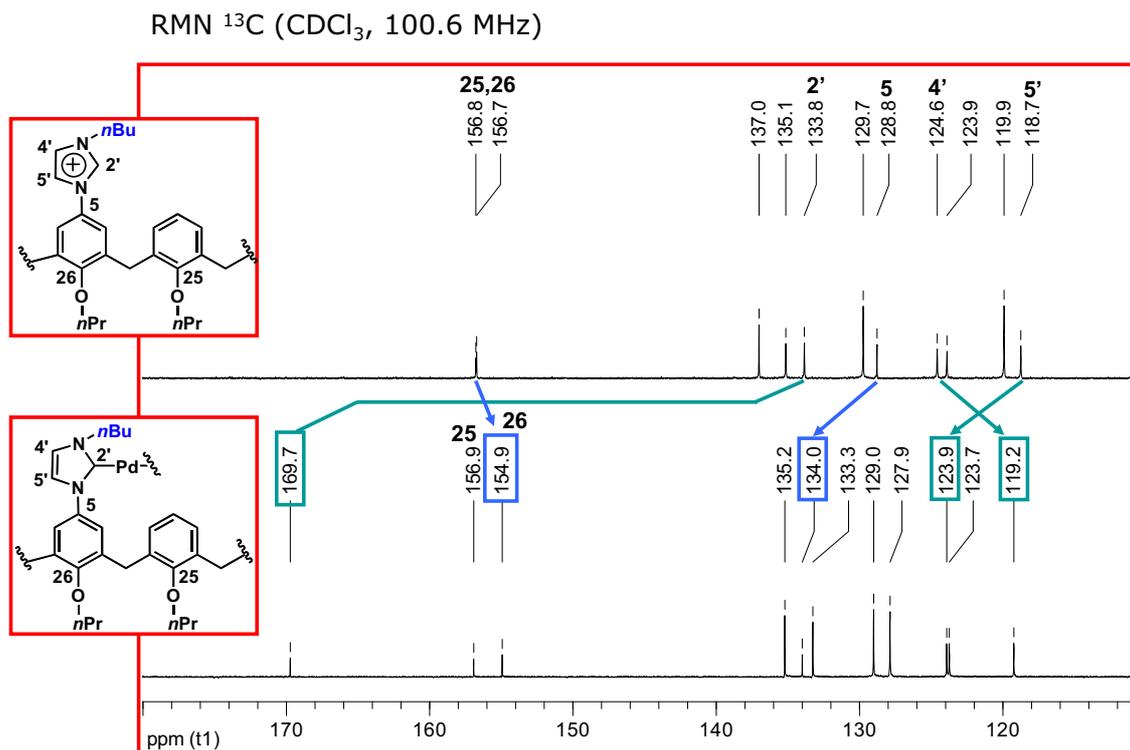


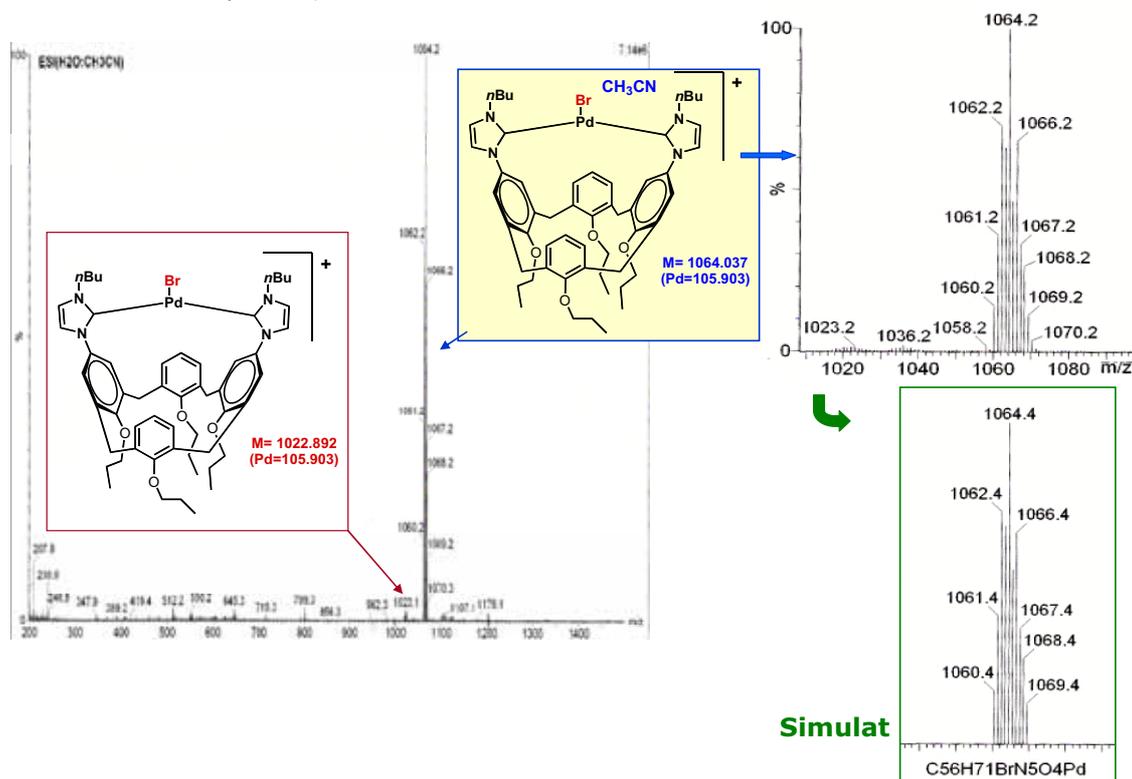
Figura 3.7 Comparació dels espectres de RMN de ^{13}C del calix[4]arè dicatiònic **11a-2Br** (part superior) i el complex **13a** (part inferior).

En concordança, amb l'estructura d'imidazoliden-Pd el carboni C-5' es desapantalla, respecte la sal d'imidazoli, al voltant de 5 ppm, a l'igual que el carboni aromàtic (C-5) unit directament a l'heterocicle (veure Figura 3.6 i 3.7). Anàlogament, observem la diferenciació entre els carbonis quaternaris aromàtics units al substituent *n*-propiloxi (veure Figura 3.7). Per altra part, en no canviar la conformació de tipus "con", els $-\text{CH}_2-$ interanulars no experimenten un canvi de desplaçament químic significatiu (veure Figura 3.6).

La tècnica que ens permetí confirmar la presència de pal·ladi en les estructures sintetitzades fou l'espectrometria de masses en mode positiu (ESI(+)-MS).

Així quan es realitzà l'espectre dels complexos de pal·ladi **13a** i **13b** s'observà en ambdós casos que el pic de fragmentació majoritari corresponia a la pèrdua d'un àtom de brom i guany d'una molècula d'acetonitril (dissolvent utilitzat per vehicular la mostra en l'anàlisi) (veure Figura 3.8).

ESI-MS en mode positiu; Vc= 10 eV



ESI-MS en mode positiu; Vc= 10 eV

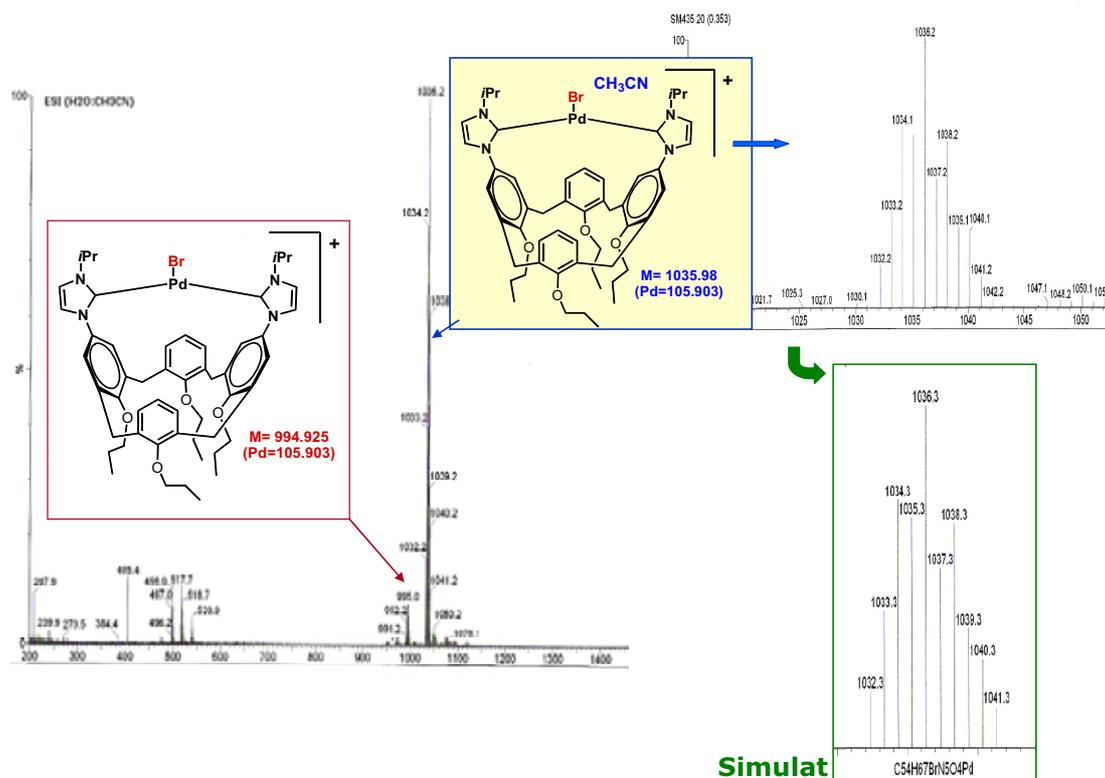


Figura 3.8 Interpretació dels fragments (m/z) més significatius de l'espectre de ESI(+)-MS del complex **13a** (part superior) i **13b** (part inferior).

Per altra part, es va fer la simulació de la distribució isotòpica del fragment corresponent al pic base i s'observà una absoluta coincidència amb l'obtinguda experimentalment.

3.2 ANÀLISI PER DIFRACCIÓ DE RAIGS X DEL COMPLEX **13a**.

Paral·lelament, s'aconseguien obtenir cristalls de qualitat suficient per a la realització de l'anàlisi per difracció de raigs-X del complex de bis(*N-n*-butylimidazoliden) pal·ladi **13a**, per creixement dels mateixos en diclorometà.

Tal i com calia esperar, de l'estudi de l'estructura es confirmà la formació d'un complex *NHC*-Pd-*NHC*, on el metall adoptà una geometria de coordinació de tipus pla-quadrat, i el lligand bidentat ocupant dues posicions de coordinació de tipus *trans*. Cal assenyalar que aquesta disposició *trans* no és corrent en complexos bidentats de pal·ladi <04EJO607>.

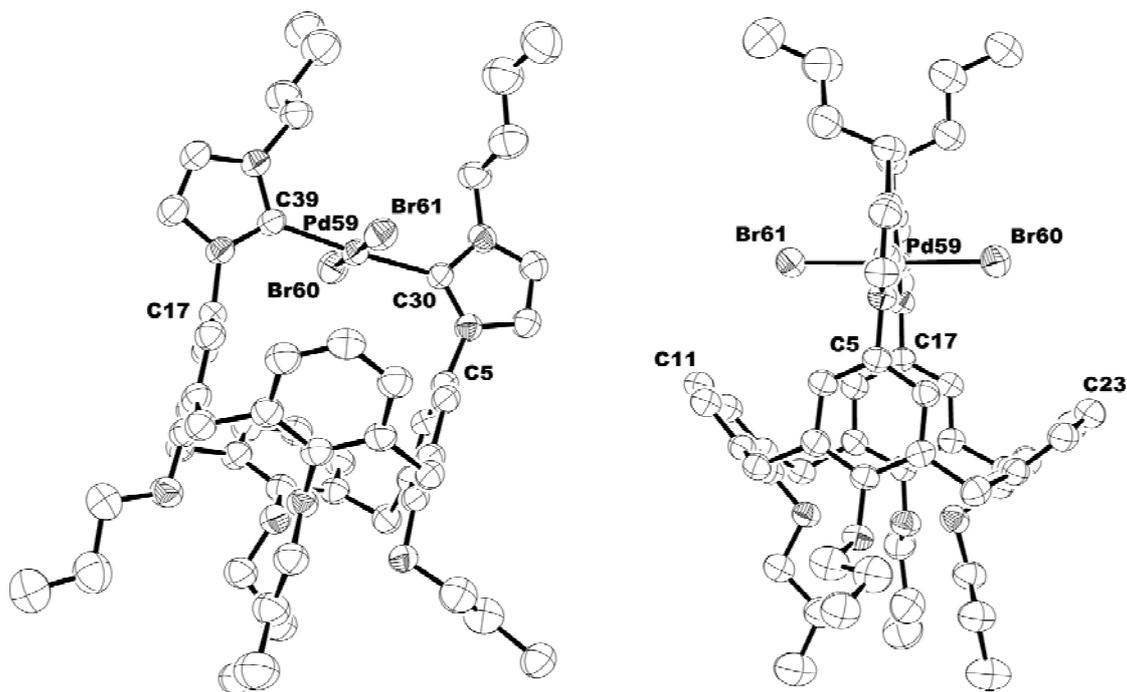


Figura 3.9 Representació d'ORTEP de l'estructura de **13a** (50% de probabilitat en el·lipsoides). Els àtoms d'hidrogen han estat omesos per claredat. Les distàncies d'enllaç (Å) i angles (graus) seleccionats, amb les desviacions estàndard estimades són: C(30)-Pd(59) = 2.025 Å, C(39)-Pd(59) = 2.026 Å, Pd(59)-Br(60) = 2.4490 Å, Pd(59)-Br(61) = 2.4411 Å, C(30)-Pd(59)-C(39) = 175.69°, Br(60)-Pd(59)-Br(61) = 178.911°, C(30)-Pd(59)-Br(60) = 89.37°, C(30)-Pd(59)-Br(61) = 90.31°, C(39)-Pd(59)-Br(60) = 89.52°.

Per altra part, s'observà un angle d'enllaç heterocíclic N-C-N petit (103.5°) característic d'un carbè de tipus singlet² (veure Figura 3.10).

Els plans del dos anells NHC adopten una disposició, gairebé, coplanar (7.63°), i es situen, pràcticament, perpendiculars al pla de l'anell aromàtic al que es troben units (81.2°). Pel que fa a la part del complex, les distàncies de l'enllaç Pd-C_{NHC} són de 2.025 i 2.026 Å i l'angle C_{NHC}-Pd-C_{NHC} és de 175.68° , mentre que l'angle C_{NHC}-Pd-Br és pròxim als 90° . Aquests valors foren concordants amb les dades descrites a la literatura per a altres complexos de tipus NHC-Pd <04EJO607, 07OM250, 07OM253, 07OM1692>.

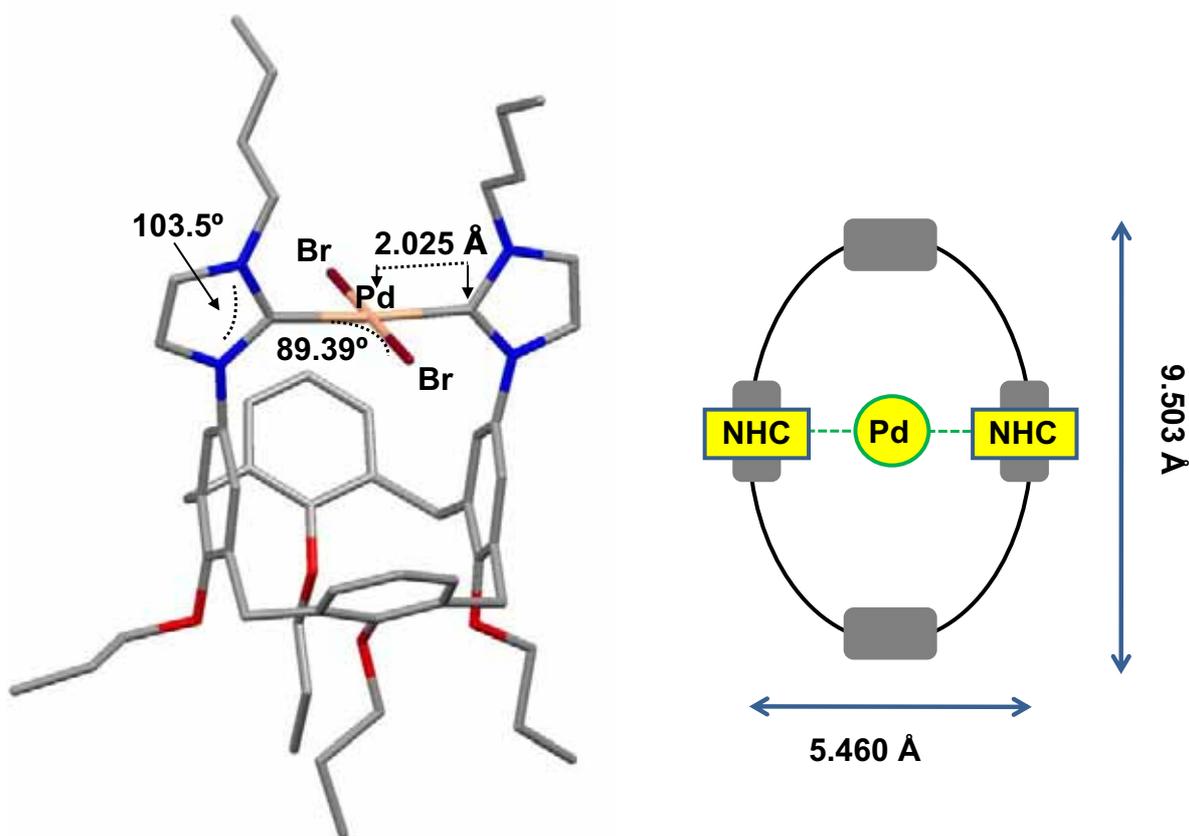


Figura 3.10 Representació de l'estructura cristal·lina del complex NHC-Pd-NHC 13a. Distàncies i angles d'enllaç seleccionats.

A més, s'observa com l'esquelet del calix[4]arè ha adoptat una conformació de tipus "pinched cone" a fi d'adaptar-se al complex NHC-Pd-NHC,

² On típicament, el centre carbènic manté una hibridació sp^2 , amb els dos electrons ocupant el mateix orbital.

amb unes distàncies de 5.460 Å i de 9.503 Å entre els anells benzènics oposats (veure Figura 3.10).

Per altra part, l'estructura cristal·lina mostrà la cristal·lització de dues molècules de diclorometà per cada unitat de calix[4]arè, organitzant-se de manera que s'alteren capes del calix[4]arè amb capes del dissolvent.

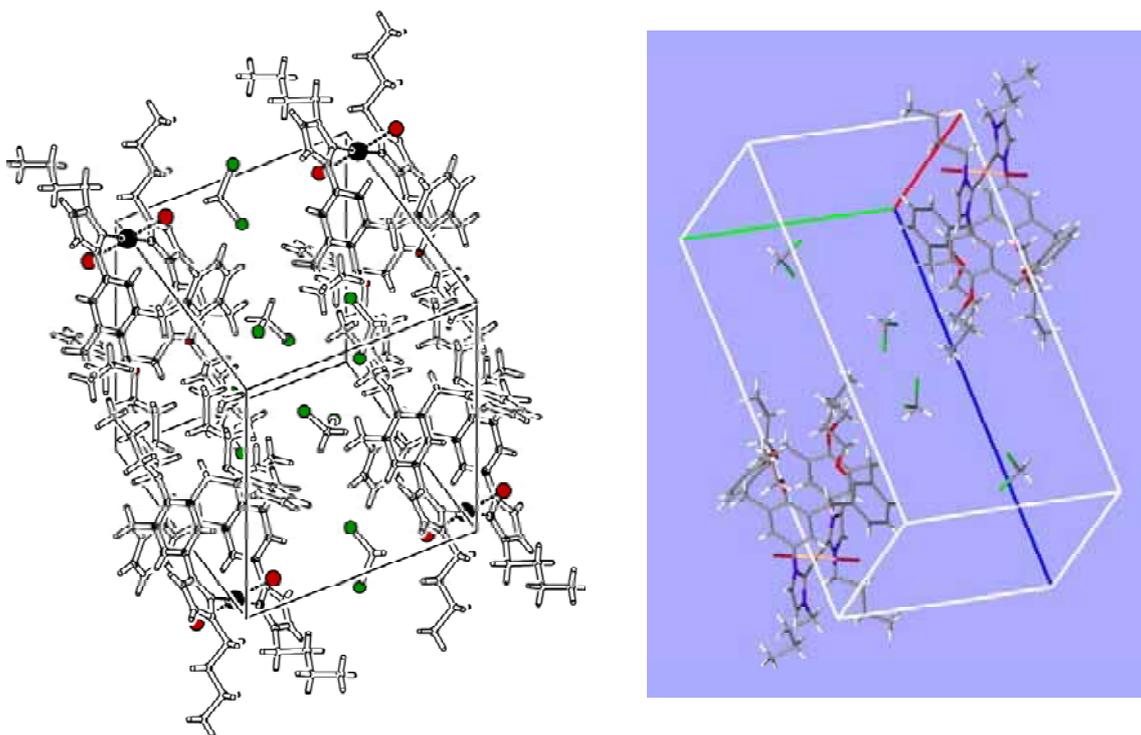


Figura 3.11 Representació de l'empaquetament cristal·lí de **13a** amb capes alternatives de dissolvent i complex (part esquerra) i cel·la unitat (part dreta).

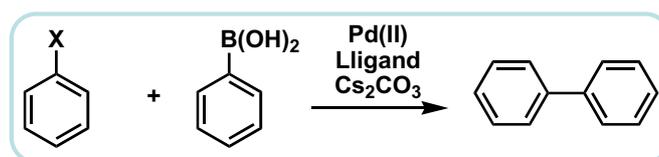
3.3 VALORACIÓ COM A SISTEMES CATALÍTICS A LA REACCIÓ DE SUZUKI-MIYAUURA.

Un dels objectius plantejats a l'hora de preparar complexos organometàl·lics va ser poder avaluar la seva capacitat com a catalitzadors homogenis. En aquest context, ens proposàrem estudiar l'activitat dels complexos de pal·ladi **13a,b**, així com, el potencial de les sals d'imidazoli precursors **11a,b·2Br**, generant el sistema catalític en el propi medi de reacció.

Per dur a terme aquesta valoració, es seleccionà la reacció de Suzuki-Miyaura, que consisteix en una reacció d'acoblament creuat entre un haloarè i un àcid arilborònic catalitzada per espècies de Pd (II).

Aquesta reacció és el mètode més versàtil per a la síntesi de biarils substituïts, i sovint ha estat utilitzada per comprovar l'eficiència catalítica dels nous catalitzadors.

Encara, avui en dia, els esforços estan dirigits a l'obtenció de millors resultats amb substrats desactivats, com els cloroarens, emprant les mínimes quantitats de catalitzador <02AG(E)4176><02T9633>.



Esquema 3.2 Reacció de Suzuki-Miyaura

La generació del sistema catalític de pal·ladi *in situ* va ser descrit per primera vegada per Nolan *i col.* <02OM2866> utilitzant les sals d'imidazoli **IMes·HCl** i **IPr·HCl** com a precursors del lligand. Aquesta estratègia va ser utilitzada posteriorment per Schatz *i col.* <04EJO607><06EJO2378> per avaluar els sistemes de bis i tetrakis(imidazoli)-calixarè **28** junt amb el complex NHC-Pd-NHC **29** de geometria *cis* (veure Figura 3.12).

Cal assenyalar, a més, que aquest procediment havia estat estudiat en el nostre grup de recerca en les sal de bis(imidazoli) **7** <07TH1> i les sals d'oxazolidin-imidazoli **8** <07S865> (veure Figura 3.12).

La generació del sistema catalític *in situ* implica una simplificació del procés, si bé, la quantitat exacta i la composició química del catalitzador resulta desconeguda.

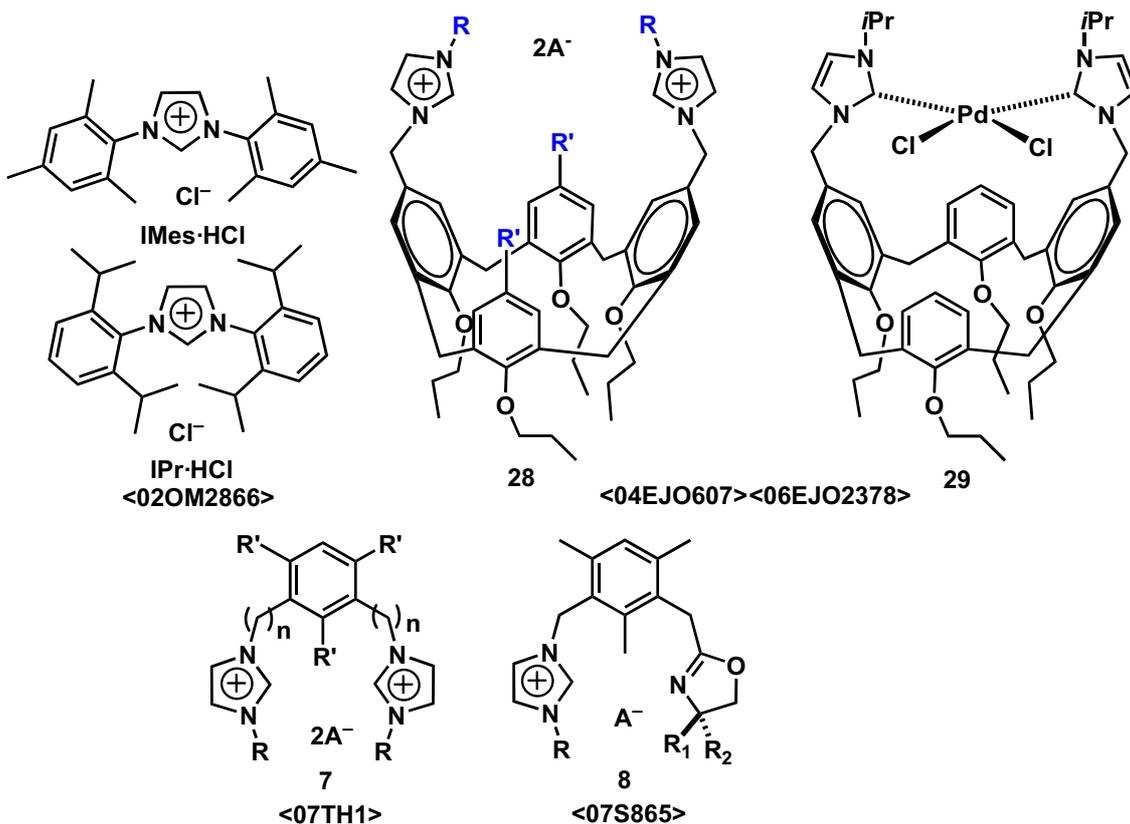


Figura 3.12

Amb aquests antecedents ens proposàrem avaluar l'activitat catalítica dels complexos de bis(carbè)pal·ladi **13a,b**, així, com, generar el sistema catalític *in situ* amb les sals de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a,b-2Br** i acetat de pal·ladi com a base i font de metall. Aquest procés es dugué a terme, prèviament, a la reacció d'acoblament creuat entre l'halogenur d'aril i l'àcid arilborònic mitjançant el tractament de quantitats catalítiques i equimoleculares de les sals **11a,b-2Br** i el Pd(OAc)₂, amb Cs₂CO₃ en el si de dioxà anhidre durant 30 minuts a 80 °C <07S865>, i posteriorment s'hi adicionaren la resta

de reactius. O bé, tractament dels complexos **13a,b** amb Cs_2CO_3 a 80 °C durant 15 minuts i immediata addició de la resta de reactius.

Cal indicar a més, que a fi de comparar els resultats amb altres sistemes catalítics de coneguda activitat es sintetitzaren les sals d'imidazoli 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazoli **IMes·HCl** i 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoli **IPr·HCl**, junt amb els complexos de pal·ladi 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazol-2-ilidene 'normal' **IMes(n)** i 'abnormal' **IMes(a)** i 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilidene 'normal' **IPr(n)** <99T14523, 99JA9889, 00JOM49>.

En tots els casos la reacció de Suzuki-Miyaura es mantingué a 80°C i els assaigs realitzats s'aturaren després de 2h. La mescla de reacció resultant fou tractada per tal d'aïllar el producte d'acoblament. Els resultats obtinguts es troben recollits a la Taula 3.4.

Inicialment, examinàrem l'acoblament entre el 4-bromoanisol (un bromoarè desactivat) i l'àcid fenilborònic, emprant un 1 o un 0.1 mol% del sistema sal de bis(imidazoli)-calix[4]arè/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, obtenint resultats equivalents, independentment de la proporció de catalitzador (veure Figura 3.13 i Taula 3.4). Així, el sistema generat a partir de la sal **11a·2Br** mostrà rendiments al voltant del 45 % mentre que pel precursor **11b·2Br** es trobaren al voltant del 85 %. Cal destacar que en comparar amb els resultats obtinguts a partir de **IMes·HCl** i **IPr·HCl** el rendiment decreixia molt significativament en disminuir la proporció de sistema catalític (veure Taula 3.4). Per altra part, quan la reacció es realitzà utilitzant un 0.1 mol% del complex de pal·ladi **13a** el rendiment es mantingué respecte al seu precursor (49 %), mentre que amb **13b** disminuí a la meitat (42 %) (veure Figura 3.13), la qual cosa ens indica que amb els derivats de *N*-isopropil existeixen diferències entre el complex aïllat i el generat *in situ*.

Millors resultats s'obtingueren quan la reacció fou duta a terme amb un bromoarè activat, com la 4'-bromoacetofenona (veure Taula 3.4, assaigs 11-16 i Figura 3.13). Quan s'utilitzaren un 1 i 0.1 mol% de les sals de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a,b·2Br** i $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, la reacció d'acoblament produí rendiments aïllats elevats i similars (>95 %). Això confirma l'eficiència catalítica dels

sistemes de *NHC*-Pd(II)-*NHC* generats *in situ*, fins i tot, a baixes concentracions. A més a més, els complexos bidentats de pal·ladi (II) **13a,b** demostraren similars activitats catalítiques.

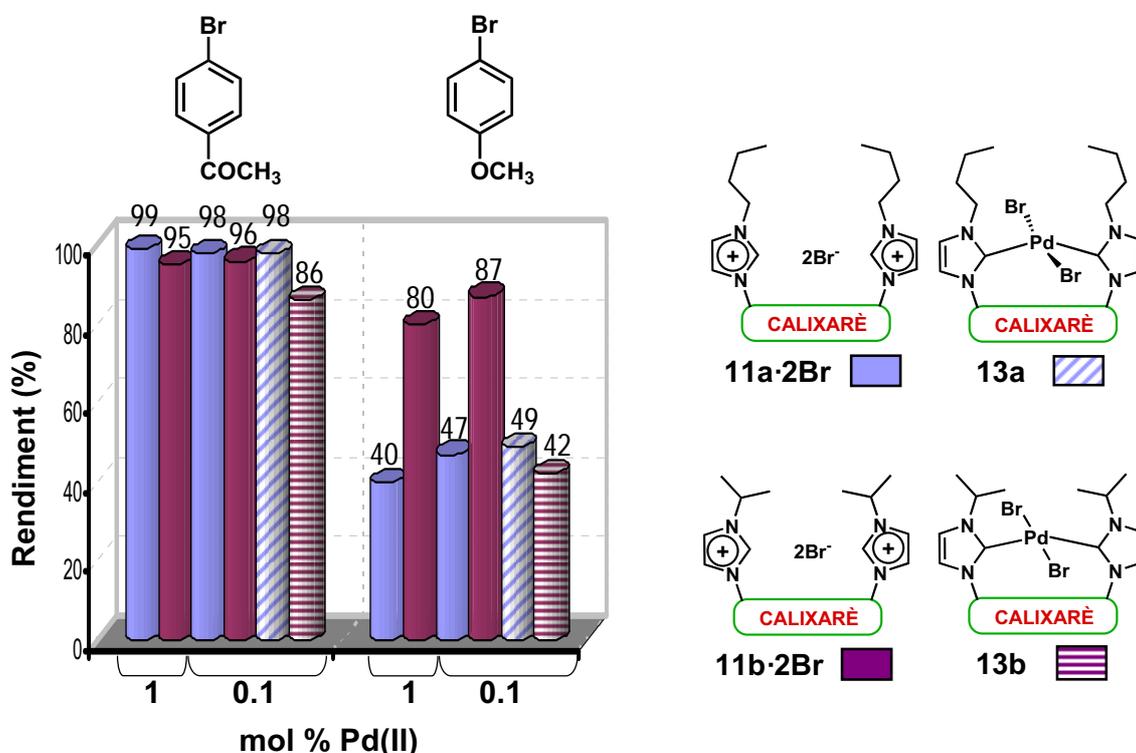


Figura 3.13 Representació gràfica dels rendiments obtinguts en la reacció de Suzuki-Miyaura entre bromoarens i l'àcid fenilborònic utilitzant de **11a,b·2Br** i **13a,b**.

Tenint present que la reacció de Suzuki-Miyaura amb cloroarens, requereix d'una major quantitat de catalitzador (2.5-3 mol%) <02T9633>, ens proposàrem examinar la reacció d'acoblament amb la 4'-cloroacetofenona i 4-clorotoluè utilitzant un 2.5 mol% del sistema sal de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a,b·2Br**/Pd(OAc)₂. Amb el cloroarè activat s'obtingueren resultats moderats (60-70 %), mentre que disminuïren per sota del 25 % amb el 4-clorotoluè (veure Taula 3.4, i Figura 3.14). No obstant, els sistemes generats a partir del **IMes·HCl** i **IPr·HCl** mostraren el comportament invers (veure Taula 3.4).

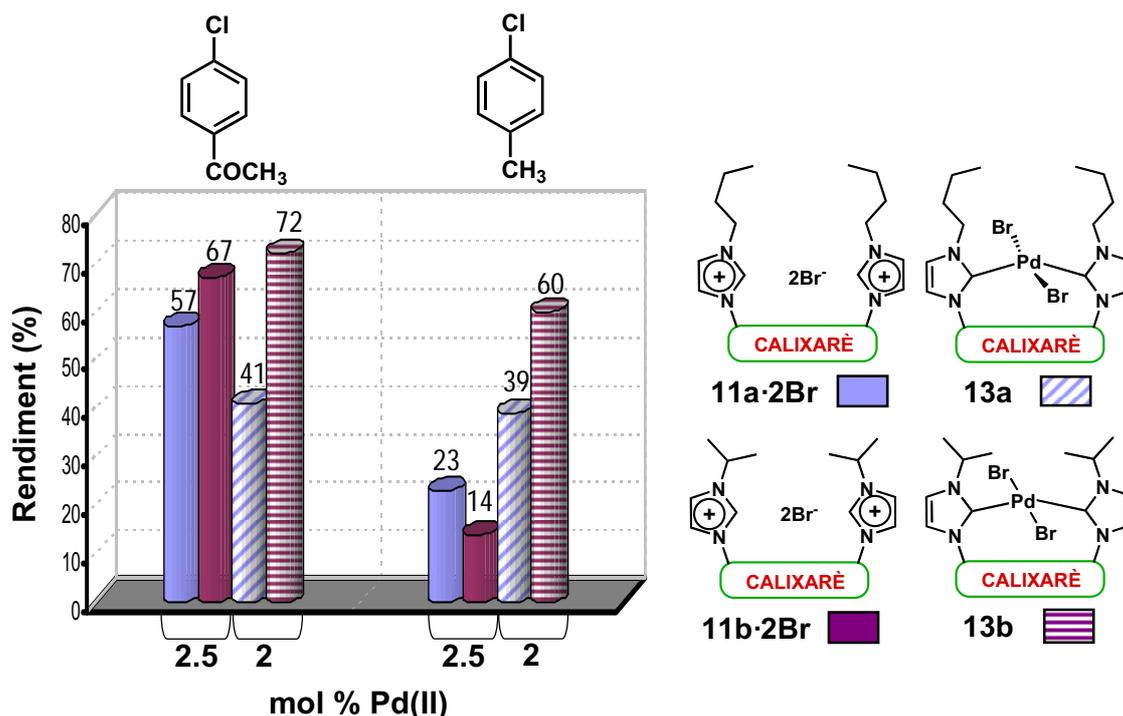
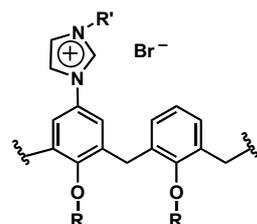
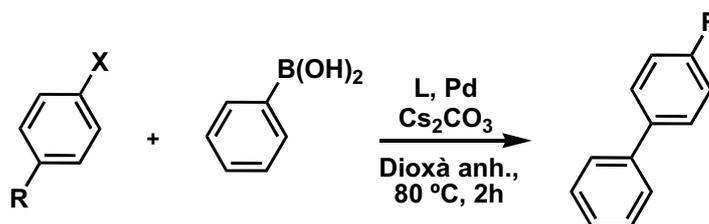
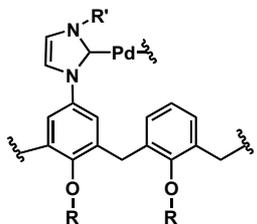


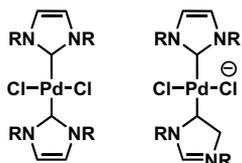
Figura 3.14 Representació gràfica dels rendiments obtinguts en la reacció de Suzuki-Miyaura entre cloroarens i l'àcid fenilborònic utilitzant **11a,b·2Br** i **13a,b**.

En referència al complexos de pal·ladi, la reacció d'acoblament es dugué a terme usant com a catalitzador un 2 mol% del complex. Amb el bis(*N*-butilcarbè) **13a**, s'obtingueren els mateixos rendiments de producte d'acoblament amb ambdós cloroarens (veure Taula 3.4, i Figura 3.14).

Cal destacar el comportament del complex de bis(*N*-isopropilcarbè) **13b** en comparar-lo amb el sistema generat a partir de la sal **11b·2Br**. Amb la reacció d'acoblament amb la 4'-cloroacetofenona els dos procediments donen resultats molt similars mentre que amb el 4-clorotoluè, el complex aïllat **13b** proporcionà un 60 % de rendiment, molt superior al procedent del dicatió **11b·2Br** (14 %) (veure taula 3.4, i Figura 3.14). Aquest resultat posa de manifest que quan el sistema catalític es genera *in situ* tant la quantitat com la composició exacta resten desconegudes, i no necessàriament són iguals als complexos de pal·ladi aïllats.

Finalment, cal indicar que els rendiments d'acoblament obtinguts amb els complexos **13a,b** resultaren superiors als obtinguts, a les nostres mans, amb els complexos de pal·ladi **IMes(n)**, **IMes(a)** i **IPr(n)**.

Taula 3.4. Assaigs d'acoblament Suzuki-Miyaura entre halogenurs d'aril i l'àcid fenilborònic ^[a].

11a-2Br R = *n*Pr, R' = *n*Bu
11b-2Br R = *n*Pr, R' = *i*Pr

13a R = *n*Pr, R' = *n*Bu
13b R = *n*Pr, R' = *i*Pr

IMes-HCl R = 2,4,6-Me₃Ph
IPr-HCl R = 2,6-*i*-Pr₂Ph

IMes(n) R = 2,4,6-Me₃Ph
IPr(n) R = 2,6-*i*-Pr₂Ph
IMes(a) R = 2,4,6-Me₃Ph

Assaig	R	X	L	mol % Pd	Rmt (%) ^[b,c]
1	OMe	Br	11a-2Br	1 [L/Pd]	40
2		Br	11b-2Br	1 [L/Pd]	80
3		Br	IMes-HCl	1 [2L/Pd]	85
4		Br	IPr-HCl	1 [2L/Pd]	87
5		Br	11a-2Br	0.1 [L/Pd]	47
6		Br	11b-2Br	0.1 [L/Pd]	87
7		Br	IMes-HCl	0.1 [2L/Pd]	15
8		Br	IPr-HCl	0.1 [2L/Pd]	8
9		Br	13a	0.1 –	49
10		Br	13b	0.1 –	42
11	COMe	Br	11a-2Br	1 [L/Pd]	99
12		Br	11b-2Br	1 [L/Pd]	95
13		Br	11a-2Br	0.1 [L/Pd]	98
14		Br	11b-2Br	0.1 [L/Pd]	96
15		Br	13a	0.1 –	98
16		Br	13b	0.1 –	86
17	COMe	Cl	11a-2Br	2.5 [L/Pd]	57 ^[d]
18		Cl	11b-2Br	2.5 [L/Pd]	67 ^[d]
19		Cl	IMes-HCl	2.5 [2L/Pd]	48
20		Cl	IPr-HCl	2.5 [2L/Pd]	<4
21		Cl	13a	2 –	41
22		Cl	13b	2 –	72
23	Me	Cl	11a-2Br	2.5 [L/Pd]	23
24		Cl	11b-2Br	2.5 [L/Pd]	14
26		Cl	IMes-HCl	2.5 [2L/Pd]	66 ^[e]
27		Cl	IPr-HCl	2.5 [2L/Pd]	31 ^[f]
28		Cl	13a	2 –	39
29		Cl	13b	2 –	60
30		Cl	IMes(n)	2 –	3 ^[g]
31		Cl	IPr(n)	2 –	0
32		Cl	IMes(a)	2 –	31 ^[h]

[a] Condicions de reacció: halogenur d'aril (1 mmol), àcid fenilborònic (1.5 mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol), catalitzador [Lligand/Pd(OAc)₂], dioxà anh. (3 mL), 80 °C, 2h. [b] Rendiment aïllat després de purificació per cromatografia en columna. [c] Valor de la mitjana entre dos assaigs. [d] 10-12 % de subproducte d'homoacoblament. [e] Segons la literatura, en idèntiques condicions s'obté 99 % <02OM2688>. [f] Segons la literatura, en idèntiques condicions s'obté 53 % <02OM2688>. [g] Segons la literatura, en idèntiques condicions s'obté un rendiment <5 % <04JA5046>. [h] Segons la literatura, en idèntiques condicions s'obté 44 % <04JA5046>.

3.4 BALANÇ DE RESULTATS.

- Han estat sintetitzats els complexos de bis(imidazoliden)pal·ladi **13a** i **13b** a partir de les sals de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a,b·2Br** amb excel·lents rendiments. Els nous complexos bidentats NHC-Pd-NHC mostren una disposició de tipus *trans* de les unitats de carbè respecte el metall, poc corrent en complexos bidentats de pal·ladi.
- S'ha emprat la reacció de Suzuki-Miyaura per avaluar l'activitat dels sistemes catalítics de Pd (II) generats *in situ* a partir dels sistemes dicatiònics **11a·2Br** o **11b·2Br** amb Pd(OAc)₂, a més dels complexos bidentats de pal·ladi **13a** o **13b**, mostrant tots ells la seva eficiència tant amb bromoarens com en cloroarens.
- S'han observat diferències en la capacitat catalítica entre els complexos de pal·ladi aïllats i els generats *in situ*, de forma especial en els derivats de *N*-(2-propil), el que ens condueix a pensar que no necessàriament es tracta del mateix tipus de complex.

CAPÍTOL 4

ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI- CALIX[4]ARÈ COM A RECEPTORS D'ANIONS

4. ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ COM A RECEPTORS D'ANIONS

En els darrers 40 anys ha existit un interès creixent en el desenvolupament de nous receptors abiòtics selectius en els processos de reconeixement molecular dirigit cap a l'estudi del reconeixement molecular d'anions o parells iònics <08CSR151><07NJC684>. Aquests han demostrat participar, com a components essencials, en l'homeòstasi de determinats sistemes biològics <91SCI202>, així com processos d'extracció o separació de determinades espècies químiques d'important impacte mediambiental <07JA11020> i participar en el desenvolupament de nous quimiosensors d'interès en el camp de la nanotecnologia <07JOC2419><07JOC2434>, així com en àrees de la nanomedicina i bionanotecnologia <07CSR254>.

En aquest context, ens proposarem l'avaluació de la capacitat dels sistemes de bis(imidazoli)-calix[4]arè com a receptors d'anions i parells iònics.

El nucli d'imidazoli ha demostrat la seva efectivitat per a complexar anions <05JA2292><06CSR355><08CSR151>. Per altra banda, la seva incorporació a sistemes més o menys organitzats pot proporcionar atractius sistemes supramoleculars efectius en el camp del reconeixement molecular.

Cal indicar que, el nostre grup de recerca, amb una àmplia experiència en la química de sistemes oligocatiònics amb azoles com a subunitats, va ser pioner en la descripció d'una sal d'imidazoli com a element de reconeixement aniònic en estat sòlid <99CC295>.

4.0 METODOLOGIA PER AVALUAR LA INTERACCIÓ RECEPTOR-LLIGAND PER RMN DE ¹H

Per a dur a terme la valoració de la interacció receptor-ligand és necessari seguir una metodologia que doni fiabilitat als resultats obtinguts. El

procediment que s'ha seguit en el nostre estudi és el que es detalla a continuació:

- ❖ *Receptor:* En el cas dels receptors amb càrregues iòniques formals, és important partir d'un sistema en que no s'experimenti interaccions no covalents, fora de les electrostàtiques, i així evitar la competició amb el lligand aniònic a analitzar. Per exemple, es solen utilitzar sals amb els anions PF_6^- o BF_4^- que és conegut que no estableixen interaccions amb el receptor catiònic <99CC295>.

- ❖ *Selecció de la Concentració-Estudi d'agregació:* El fenomen de l'agregació deriva de les interaccions no covalents que experimenten les molècules de receptor entre si <87MI1><95CRV2229>, en conseqüència, s'haurà de tenir en compte si no es vol incórrer en greus errors en la mesura del procés d'associació.

És per aquest motiu, que s'haurà de determinar el marge de concentracions en què els receptors subjectes a estudi, estrictament, interactuïn amb els lligands seleccionats, en aquest cas anions i no mitjançant una interacció intermolecular derivada del fenomen de l'agregació.

- ❖ *Elecció del Mètode de Valoració-Mètode de les Titracions <04JA5030>:* S'entén per *Titriació o Complexiometria* aquell procediment de valoració, pel qual es determina la formació d'un complex per addició d'un volum de concentració coneguda d'un *agent titrant o lligand* sobre una dissolució de concentració, també coneguda, d'un potencial *receptor abiòtic* mitjançant l'observació d'un canvi bruscat detectable.

Els mètodes espectroscòpics de UV-vis i RMN ^1H són els més utilitzats per a dur a terme l'estudi en dissolució <05MI1>. El mètode experimental basat en la RMN ^1H consisteix en l'observació de l'increment dels desplaçaments químics dels senyals susceptibles d'induir el reconeixement molecular enfront l'addició acumulativa d'una dissolució del potencial lligand aniònic fins la

saturació del receptor (formalment es tracta d'un experiment no competitiu entre l'anió inicial, PF_6^- o BF_4^- , i l'anió addicionat).

Cal assenyalar, que aquest procediment experimental d'addició acumulativa del lligand implica un efecte de dilució de la concentració del receptor que, *a posteriori*, haurem de tenir en consideració, en el càlcul de la constant d'associació del procés (K_{ass}).

En aquest context, els diferents lligands aniònics són addicionats en forma de les corresponents sals de tetrabutilamoní ($\text{TBA}\cdot\text{X}$ o $\text{TBA}_2\cdot\text{X}$) ja que és conegut que aquests cations no interfereixen en el procés de complexació.

Finalment, la representació gràfica dels increments del desplaçament químic dels protons subjectes a interacció obtindrem les corresponents corbes de titració (increment del desplaçament químic en funció dels equivalents de lligand addicionat). Tanmateix, considerarem valors significatius quan la variació del desplaçament químic esdevingui superior a 0.1 ppm.

- ❖ *Determinació de l'Estequiometria del Complex-Mètode del Job Plot:* Per tal de donar valor a la fortalesa de la interacció receptor-ligand és imprescindible definir prèviament el model estequiomètric de complexació que ha seguit aquesta associació.

Per tal de definir el model de complexació amb els resultats obtinguts mitjançant el mètode de les titracions, es determina l'estequiometria del complex receptor-ligand mitjançant el *Mètode de Job* <28LA113>. Aquest es basa en la representació gràfica de la variació del desplaçament químic dels protons susceptibles de generar la interacció no covalent multiplicat per la fracció molar del receptor " $\Delta\delta\cdot X_R$ " (en ppm i μmols , respectivament), en front de la fracció molar del lligand " X_L " (μmols) (veure Figura 4.1).

De l'observació del punt màxim d'aquesta representació gràfica podrem deduir l'estequiometria del complex, essent el punt màxim de la hipèrbola coincident amb $X_L = 0.5$ indicatiu d'una estequiometria entre lligand i receptor de 1:1 (Equilibri 2). Quan el màxim es troba a una $X_L > 0.5$ tenim una

estequiometria 1:2 (Equilibri 3) i si es troba a $X_L < 0.5$ tenim una estequiometria 2:1 (Equilibri 1) (veure Figura 4.1).

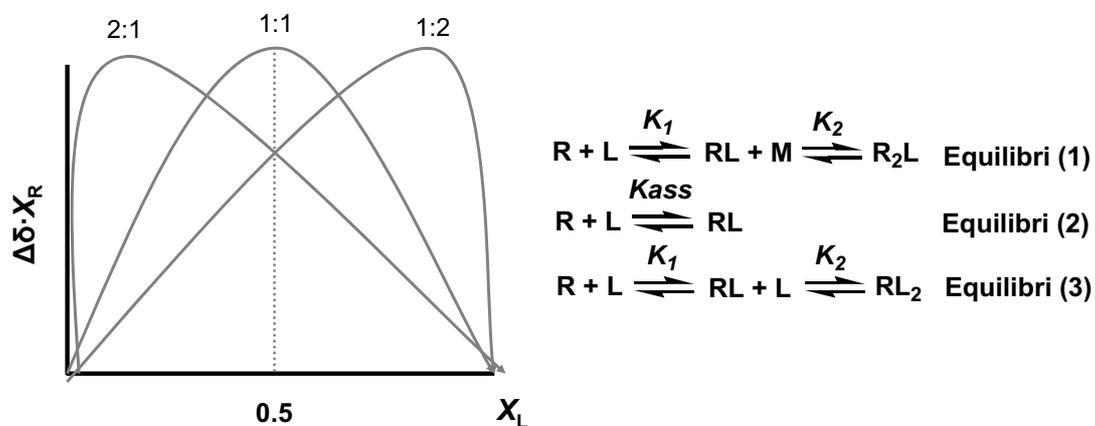


Figura 4.1

- ❖ *Càlcul dels paràmetres termodinàmics de l'associació: K_{ass} i $-\Delta G^\circ$:* En darrer terme es procedeix al processament computacional de les dades obtingudes dels assaigs de titració mitjançant el programa de càlcul WinEQNMR <93JCS(D)311> per a l'obtenció del valor de la constant d'associació (K_{ass}). A partir d'aquest es pot establir el valor d'energia lliure de complexació ($-\Delta G^\circ$) d'acord amb l'equació següent

$$-\Delta G^\circ = -R \cdot T \cdot \ln K_{ass}$$

T: Temperatura (K).

R: Constant específica dels Gasos ($\text{KJ} \cdot (\text{K} \cdot \text{mol})^{-1}$).

4.1. ESTUDIS DE RECONeixEMENT MOLECULAR D'ANIONS DELS SISTEMES DICATIÒNICS DE BIS(IMIDAZOLI)-TETRAPROPOXI CALIX[4]ARÈ.

Seguint la metodologia establerta, ens proposàrem l'avaluació de les capacitats dels sistemes dicatiònics sintetitzats **11a,b** en el reconeixement molecular d'anions, tan orgànics com inorgànics.

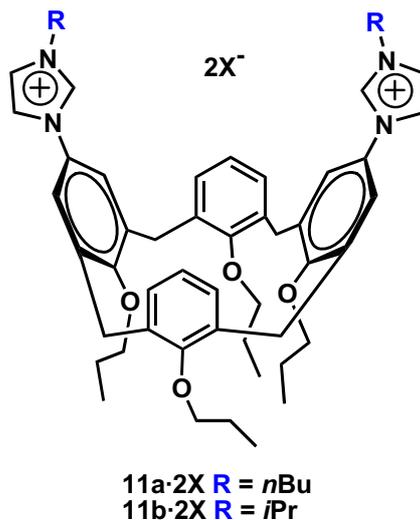
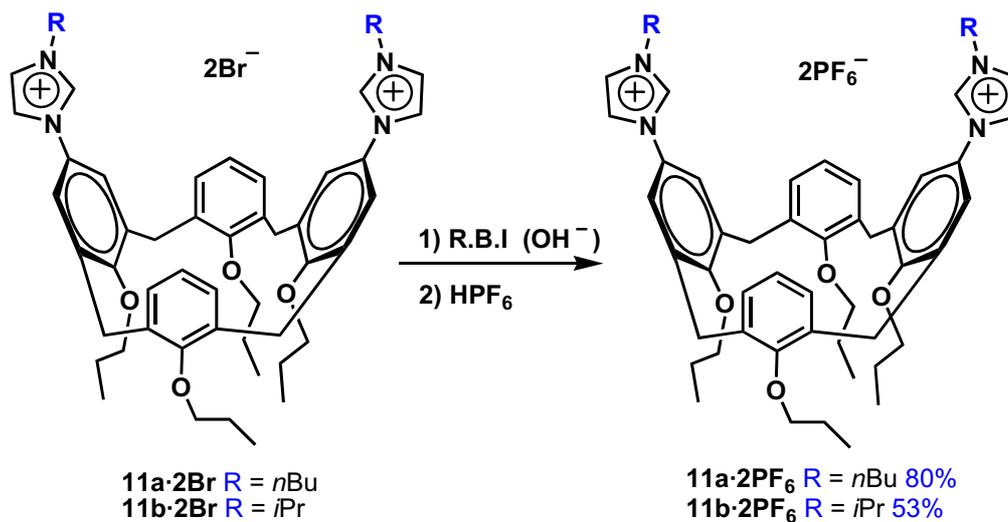


Figura 4.2

En primer lloc fou necessari preparar les sals d'imidazoli-calixarè **11a,b**· $2PF_6^-$, d'acord amb el protocol de bescanvi iònic posat a punt en el nostre grup de recerca <06EJO3988> amb l'objectiu d'obtenir un receptor que incorpori un contraió no competitiu amb el procés d'associació (veure Esquema 4.1).



Esquema 4.1

Seguidament, es procedí a realitzar el corresponent estudi d'agregació dels calix[4]arens dicatiónics **11a,b·2PF₆** a fi de trobar la concentració més adient per a l'estudi de l'associació. A més de forma paral·lela, l'estudi d'agregació s'estengué als sistemes **11a,b·2Br** que podien presentar interaccions amb l'anió.

Es compararen els diferents espectres i es determinaren aquelles concentracions en les que no s'experimentés una variació superior de la que deriva de la pròpia tècnica¹.

S'observà que el protó que presentava més variació del desplaçament químic en funció de la concentració era el H-2' de l'anell d'imidazoli, amb el que es seleccionà com a referència. És conegut que aquest protó és el que participa directament en el reconeixement d'anions i, lògicament, és el més susceptible de qualsevol canvi en el medi.

Així, es prepararen diferents dissolucions amb un marge de concentracions de 3 fins a 50 mM dels sistemes dicatiónics **11a,b·2Br** i **11a,b·2PF₆**, en els dissolvents $CDCl_3$, $CNCD_3$, $DMSO-d_6$ i CD_3OD , i, a continuació, s'enregistraren els corresponents espectres de RMN de 1H .

¹ Considerem com a error experimental qualsevol variació del desplaçament químic inferior a 0.1 ppm.

A la Taula 4.1 es recullen les concentracions màximes on no s'observà agregació junt amb el desplaçament químic del protó H-2' d'imidazoli a la corresponent concentració.

Taula 4.1 Desplaçaments químics del protó H-2' a la concentració de no agregació dels calix[4]arens dicatiònics **11a,b·2X**.

Comp.	CDCl ₃		CD ₃ CN		DMSO- <i>d</i> ₆		CD ₃ OD	
	[] (mM)	H-2' (δ)	[] (mM)	H-2' (δ)	[] (mM)	H-2' (δ)	[] (mM)	H-2' (δ)
11a·2Br	12.48	9.36	7.24	9.32	35.2 ^[a]	9.91	51.3 ^[a]	9.62
11a·2PF₆	53.4 ^[a]	8.34	37.2	8.70	31.8 ^[a]	9.78	[b]	[b]
11b·2Br	6.18	7.64	4.1	9.33	21.11 ^[d]	9.89	51.2 ^[a]	9.67
11b·2PF₆	18.82	8.66 ^[c]	49.6	8.80	42.2 ^[d]	9.78	[b]	[b]

[a] Concentració màxima assajada sense que s'observés agregació. [b] Insoluble a les concentracions assajades. [c] Banda ampla. [d] DMSO-*d*₆: CD₃CN [9:1], per raó de solubilitats.

Amb aquests resultats es seleccionaren com a dissolvents per a dur a terme l'estudi d'associació el CNCD₃ i el DMSO-*d*₆, descartant el CDCl₃ per la formació de bandes amples amb els receptors derivats de PF₆⁻ i el CD₃OD per la baixa solubilitat dels receptors en forma de PF₆⁻ i a la facilitat que presenten les sals d'imidazoli pel bescanvi del protó H-2' per deuteri en aquest dissolvent <06JOC1688>.

4.1.1 RECONeixEMENT MOLECULAR D'ANIONS DEL CALIX[4]ARÈ DICATIÒNIC 11a

Inicialment, vàrem examinar les capacitats pel reconeixement molecular d'anions del calix[4]arè dicatiònic **11a**·2PF₆⁻ en CNCD₃, enfront de lligands aniònics orgànics i inorgànics a 300 MHz (veure Taules de complexació a l'Annex 2).

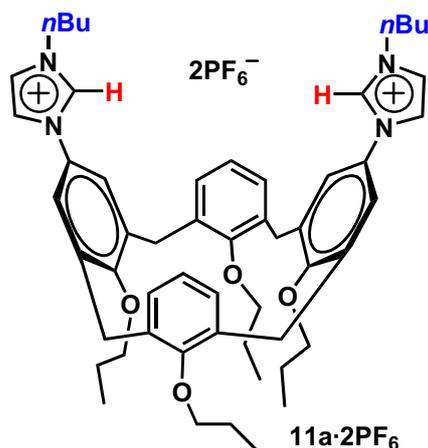


Figura 4.3

Per dur a terme les tritacions s'utilitzà una concentració inicial ca. 6 mM i els següents lligands:

- ◆ *Lligands inorgànics monovalents*: TBA·F, TBA·Cl, TBA·Br, TBA·CN, TBA·H₂PO₄.
- ◆ *Lligands orgànics monovalents*: TBA·Acetat, TBA·Benzoat.
- ◆ *Lligands orgànics divalents*²: TBA₂·Malonat, TBA₂·Succinat, TBA₂·Tereftalat.

A partir dels espectres enregistrats s'obtingueren les corbes de titració corresponents (veure Figura 4.4) utilitzant el H-2' de l'anell d'imidazoli com a referència, donat que era el que presentava una variació més accentuada.

² Preparades d'acord amb el procediment descrit per T. Maschmeyer i col. <06TL7367>.

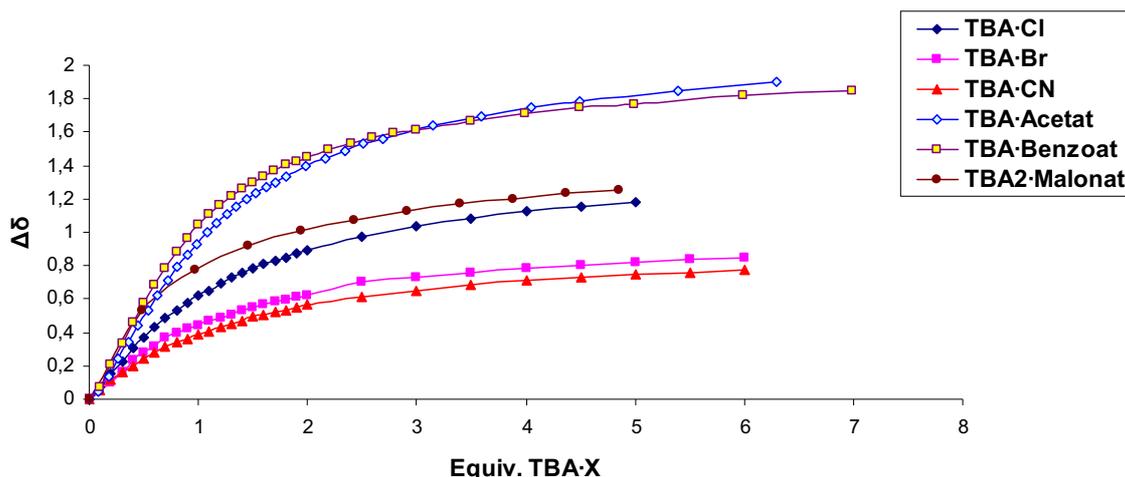


Figura 4.4 Corbes de titració del receptor **11a·2PF₆** (ca. 6 mM) enfront de diferents lligands aniónics, en forma de sals de tetrabutilamoni, assajades en CNCD₃ a 300MHz.

Cal indicar que la titració amb l'anió fluorur s'observà com es requerien temps llargs (24h) per a l'estabilització del complex, i malauradament, esdevenia la degradació progressiva de la mostra. Per aquest motiu no es continuà estudiant aquest anió.

L'avaluació de l'estequiometria s'establí pel mètode del Job Plot determinant complexos 1:1 per a tots els anions estudiats. Aquest fet indueix a pensar que ambdues unitats d'imidazoli cooperen en el reconeixement de l'anió.

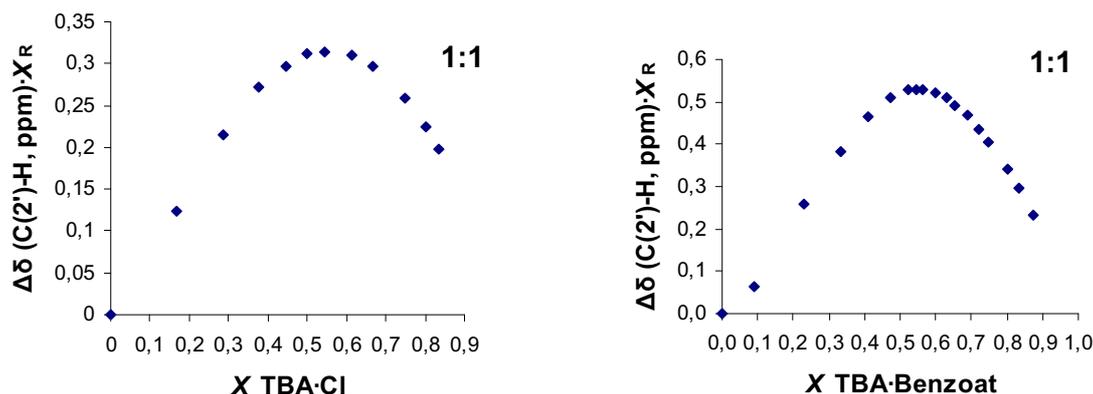


Figura 4.5 Exemples representatius de la determinació del model de complexació mitjançant els Gràfics del Job Plot de les titracions de **11a·2PF₆** amb els lligands Cl⁻ i BzO⁻.

Amb les dades obtingudes es realitzà el càlcul de les constants d'associació (K_{ass}) mitjançant el programa de càlcul WinEqNMR.

Malgrat l'important desapantallament dels protons H-2' de l'anell d'imidazoli després de l'addició d'un equivalent d'anió, les constants d'associació per lligands inorgànics esdevingueren moderades ($\text{CN}^- < \text{Br}^- \approx \text{Cl}^-$) (veure Taula 4.2).

S'observaren afinitats lleugerament superiors en el cas del lligands monovalents de tipus carboxilat^{3,4} ($\text{CH}_3\text{CO}_2^- < \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$) amb increments del desplaçament químic al voltant d'1 ppm, a un equivalent de lligand addicionat (veure Taula 4.2). Aquest fet ens induí a pensar que s'estableixen enllaços d'hidrogen $\text{C}(2')\text{-H}^+\cdots\text{Anió}^-$ amb aquests anions, si bé, donades les dimensions de la cavitat del calix[4]arè s'estableix un equilibri de competició entre l'anió i ambdues unitats d'imidazoli.

Taula 4.2 Capacitats en el reconeixement molecular del calixarè dicatiònic **11a**·**2PF₆** – Complexes aniònics basats en experiments de RMN de $^1\text{H}^{[a]}$.

Anió	K_{ass} (M^{-1}) ^[b]	$\Delta\delta_1$ (ppm)	$\Delta\delta_2$ (ppm)	ΔG° (KJ)	K_{ass} (M^{-1}) ^[c]	$\Delta\delta_1$ (ppm)	$\Delta\delta_2$ (ppm)	ΔG° (KJ)
Cl^-	222	+0.62	+0.89	14.2	K_1 1801 K_2 48	+0.07	+0.11	19.7 ^[e]
Br^-	215	+0.44	+0.63	14.1	[f]	+0.03	+0.04	—
CN^-	157	+0.39	+0.57	13.3	[f]	+0.03	+0.05	—
H_2PO_4^-	[g]	—	—	—	K_1 2446 K_2 51	+0.19	+0.28	20.5 ^[e]
CH_3COO^-	232 ^[h]	+0.93	+1.39	14.3	[i]	+0.19	+0.31	—
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$	404	+1.04	+1.45	15.8	K_1 5804 K_2 22	+0.19	+0.29	22.8 ^[e]
Malonat [≡]	1142 ^[j,k]	+0.81	+1.04	18.3	[i]	+0.47	+0.73	—
Succinat [≡]	[g]	—	—	—	K_1 16550 ^[l] K_2 54	+0.09	+0.23	25.6 ^[e]
Tereftalat [≡]	[g]	—	—	—	[f]	+0.02	+0.07	—

[a] A 298 K. Els valors de $\Delta\delta$ (ppm) corresponen a la variació del desplaçament químic de la senyal dels protons C(2')-H dels anells d'imidazoli induïda per l'addició d'1 equivalent ($\Delta\delta_1$) i 2 equivalents ($\Delta\delta_2$) de la sal de tetrabutilamoni seleccionada ($\text{TBA}\cdot\text{X}$ o $\text{TBA}_2\cdot\text{X}$). Error estimat en el càlcul de la constant d'associació $\leq 10\%$. [b] En CNCD_3 . [c] En $\text{DMSO}-d_6$. [d] Degradació de la mostra. [e] Calculat a partir de la K_1 . [f] Les dades no varen ser processades quan el $\Delta\delta < 0.1$ ppm després de l'addició de 2 equivalents de lligand. [g] Precipita durant la titració. [h] Error estimat = 21%. [i] Es va observar una combinació d'estequiometries 1:1 i 1:2. [j] Error estimat = 19%. [k] Conc. inicial receptor ca. 2.5 mM. [l] Error estimat = 29%.

³ Amb el lligand CH_3CO_2^- s'ha detectat una variació del desplaçament químic del senyal d'aquest anió, si bé el $\Delta\delta$ no ha estat significatiu.

⁴ Amb el lligand $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ s'ha detectat una variació del desplaçament químic del senyal del $-\text{CH}_2-$ d'*n*-butil directament enllaçat al C3' d'imidazoli, si bé el $\Delta\delta$ no ha estat significatiu.

Per altra banda, cal destacar que quan s'observà la interacció amb l'anió, fou observada la diferenciació dels senyals corresponents als protons H-4' i H-5' de les unitats d'imidazoli (veure Figura 4.6). Així, el senyal corresponent als protons H-5' s'apantallava al voltant de 0.15 ppm, mentre la senyal corresponent als protons H-4' romaníà pràcticament immòbil⁵.

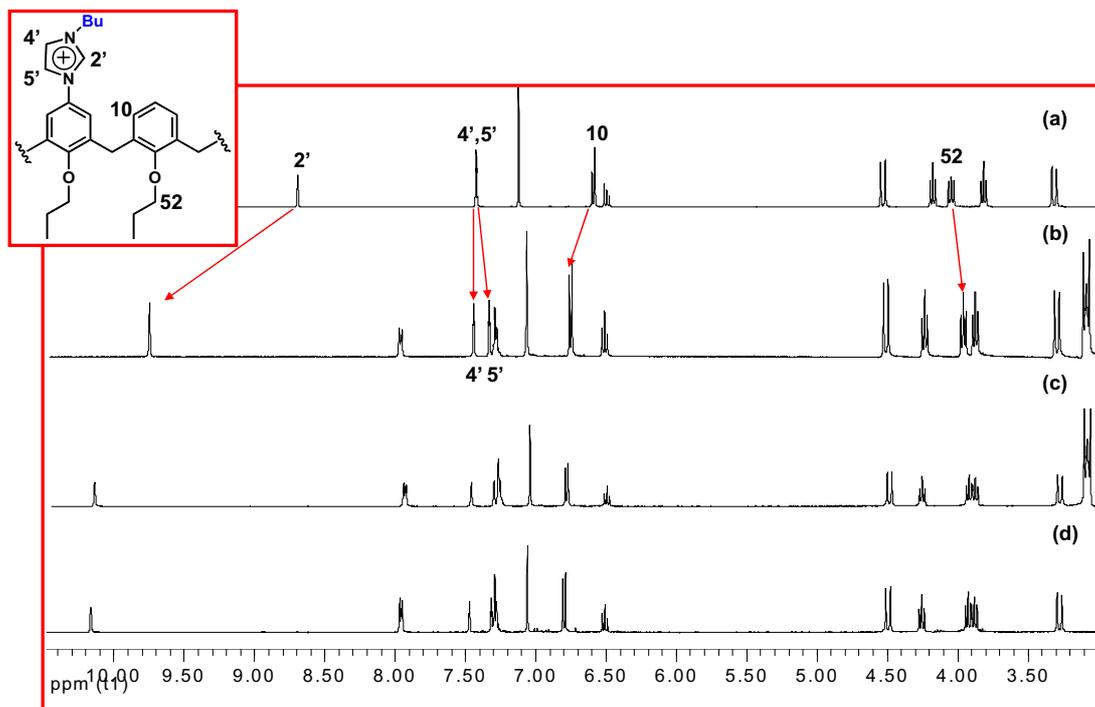


Figura 4.6 RMN de ^1H (400 MHz) del compost **11a·2PF₆** (a) en CNCD_3 a 298 K després de l'addició de 1 equivalent (b) o 2 equivalents (c) de TBA·Benzoat, i **11a·2BzO** (d).

D'igual manera, també fou observat un desapantallament del senyal corresponent al doblet aromàtic de l'anell de benzè adjacent (H-10), indicatiu d'una possible adaptació conformacional de l'anell del calix[4]arè. Anàlogament, també, s'observà un apantallament del senyal dels protons $-\text{OCH}_2-$ del substituent unit a l'anell aromàtic no enllaçat al nucli d'imidazoli (H-52) (veure Figura 4.6).

Cal assenyalar que no va ser possible realitzar l'assaig de titració de **11a·2PF₆** amb el lligand H_2PO_4^- degut a la immediata precipitació en afegir

⁵ Assignació realitzada mitjançant l'experiment d'homocorrelació H-H de ROESY de **11a·2BzO** en CNCD_3 (veure Capítol 6).

l'anió. Aquest fet que ens conduí a pensar que la interacció entre receptor i lligand era manifesta <07CEJ1374>.

En el present treball experimental, també, ens proposàrem examinar la capacitat de les estructures dicatòniques sintetitzades de reconèixer anions divalents. En concordança, s'examinà de l'anió malonat²⁻ mitjançant el mètode de les titracions.

L'estequiometria de la interacció es definí de tipus 1:1 segons l'anàlisi del gràfic del Job Plot (veure Gràfics del Job Plot, Capítol 6).

La constant d'associació calculada presenta un valor elevat (1142 M^{-1}), indicativa d'una forta interacció amb aquest anió. Aquest fet suggereix una doble interacció entre cada un dels anions carboxilat amb cada una de les unitats d'imidazoli dins de la cavitat del calix[4]arè.

Altrament, els dianions succinat²⁻ i tereftalat²⁻ produïren la formació d'un precipitat en iniciar la titració.

En una segona etapa, per tal d'analitzar la influència de la polaritat del solvent en la complexació, vàrem examinar la capacitat del reconeixement molecular d'anions del calix[4]arè dicatònic **11a**·**2PF₆** en DMSO-*d*₆ (veure Taules de complexació a l'Annex 2).

Tal i com calia esperar, al realitzar les titracions en un dissolvent més polar es va observar una disminució de la variació del desplaçament químic ($\Delta\delta$) dels protons H-2' de l'anell d'imidazoli, en respecte al que succeïa en CNCD₃ (veure Taula 4.2).

Així, les dades espectroscòpiques de les titracions amb Br⁻, CN⁻ i tereftalat²⁻ mostraren un $\Delta\delta < 0.1$ ppm a 2 equivalents adicionats pel que les dades no varen ser processades.

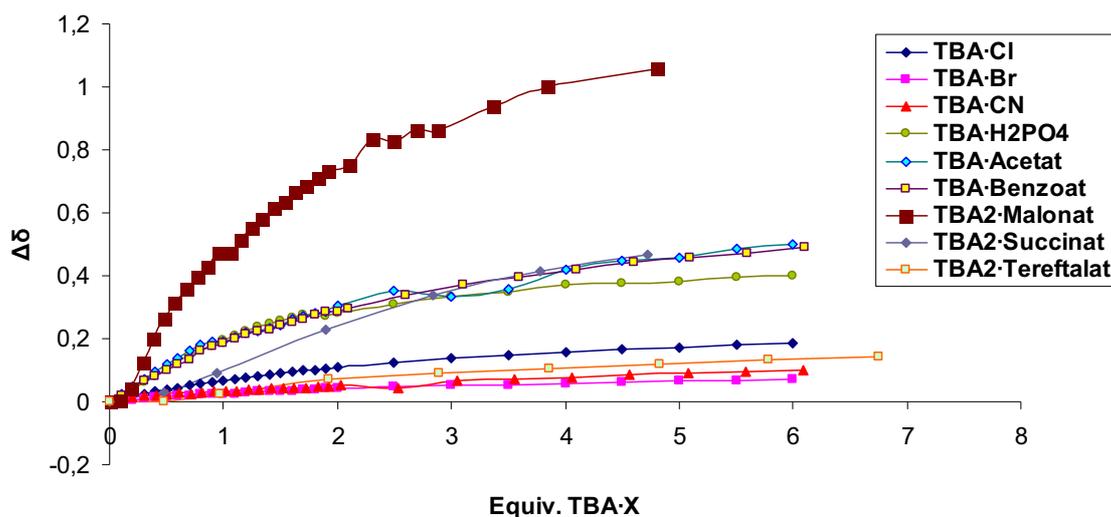


Figura 4.7 Corbes de titració del receptor **11a·2PF₆** (ca. 6 mM) enfront de diferents lligands aniónics, en forma de sals de tetrabutilamoní, assajades en DMSO-*d*₆ a 300MHz.

Per a tots els anions estudiats s'obtingué una estequiometria de la complexació de tipus 1:2⁶ a partir de l'anàlisi dels gràfics del Job Plot corresponents (veure Job Plots, Capítol 6). Aquest fet ens suggereix la forta interacció existent entre el dissolvent i el calix[4]arè dicatiónic **11a**, competint amb el lligand aniónic pel receptor, induint a ambdues unitats d'imidazoli a actuar de forma independent en l'associació amb l'anió.

Es calcularen les constants d'associació (K_1 i K_2) per cada un dels anions que a 2 equivalents de lligand adicionats mostraren un $\Delta\delta$ del H-2' d'imidazoli > 0.1 ppm.

En aquest sentit, els lligands inorgànics Cl^- i H_2PO_4^- mostraren valors de la constant d'associació K_1 elevats (10^3 M^{-1}), mentre que la K_2 esdevenia petita (veure Taula 4.2). Anàlogament observàrem el mateix comportament amb l'anió orgànic BzO^- , segons el següent ordre d'afinitats: $\text{Cl}^- < \text{H}_2\text{PO}_4^- < \text{BzO}^-$ confirmant l'elevada afinitat d'aquest receptor per anions de tipus carboxilat.

És de destacar que la major solubilitat del complex **11a·2H₂PO₄** en DMSO-*d*₆ ens permeté realitzar la valoració d'aquest anió.

⁶Amb excepció dels anions AcO^- i malonat^- que presentaren una combinació d'estequiometries [1:1] i [1:2] (veure Capítol 6).

Altrament, cal indicar que en interaccionar el H-2' d'imidazoli amb l'anió malonat⁻ s'observà l'apantallament del protó H-5' de l'anell d'imidazoli fins a convergir amb el senyal corresponent al protó H-4'⁷.

En darrer lloc, cal esmentar que el càlcul de la constant d'associació amb el dianió succinat⁻ proporcionà un valor extraordinàriament elevat (10^4 M^{-1}) per la K_1 , mentre que el de la K_2 romaní molt baix (54 M^{-1}). Tot i això, cal tenir cura amb aquests valors tan elevats de K_1 , i més si tenim en compte que l'error estimat és del 29 % (veure Taula 4.2)

4.1.1.1 ASSAIG DE COMPETICIÓ DELS CALIX[4]ARENS DICATIÒNICS 11a·2X [X = Cl⁻, Br⁻, BzO⁻]

Amb l'objectiu d'establir la preferència del sistema dicatiònic **11a** per els anions Cl⁻, Br⁻ i BzO⁻ es varen realitzar les titracions representatives dels receptors **11a·2Cl**, **11a·2Br** i **11a·2BzO** amb les corresponents sals de tetrabutilamoni (TBA·X, [X = Cl⁻, Br⁻ i BzO⁻]).

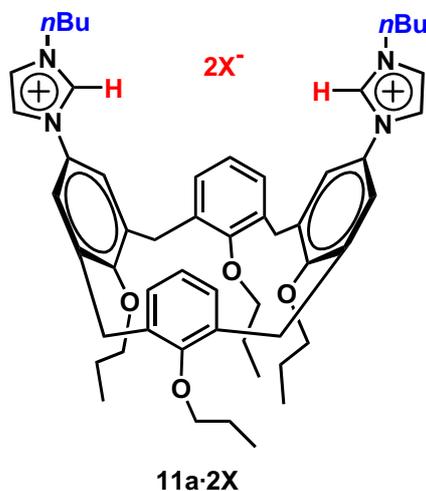


Figura 4.8

D'acord amb la metodologia desenvolupada en el nostre grup de recerca <06EJO3988>, varen ser preparats els derivats **11a·2Cl** i **11a·2BzO** pel tractament amb una reïna de bescanvi iònic (forma OH⁻) del calix[4]arè

⁷ Assignació realitzada en base a l'experiment de ROESY del receptor **11a·2PF₆** en DMSO-*d*₆ on els protons H-4' i H-5' es troben diferenciats (veure Capítol 6).

dicatiònic **11a·2Br** i posterior neutralització amb àcid clorhídric o àcid benzoic, amb un rendiment del 80 % i 48 % respectivament⁸.

Els assaigs de reconeixement molecular realitzats anteriorment partien dels potencials receptors abiòtics **11a,b·2PF₆**, entenent que el càlcul de la constant d'associació es realitzava en un experiment no competitiu entre el contraió de referència hexafluorofosfat i l'anió seleccionat.

El present estudi es dugué a terme en CNCD₃ seleccionant els anions Cl⁻, Br⁻ i BzO⁻ que havien presentat un model estequiomètric 1:1 i s'utilitzà una concentració inicial de receptor **11a·2X** de 2.5 mM. Així, s'enregistraren els espectres de RMN de ¹H després de l'addició seqüencial de les sals de tetrabutilamoni seleccionades.

A la Taula 4.3 es recullen els valors del desplaçament químic del protó H-2' de l'anell d'imidazoli del receptor inicial i després de l'addició de dos equivalents del nou anió.

Taula 4.3 Desplaçaments químics de RMN de ¹H del calix[4]arens dicatiònics **11a·2X** enfront de l'addició de TBA·X^[a].

	δ H-2' (ppm)			
	[R]	2 equiv. TBA·Cl	2 equiv. TBA·Br	2 equiv. TBA·BzO
11a·2Cl	9.55	–	9.52	10.16
11a·2Br	9.18	9.52	–	10.00
11a·2BzO	10.00	10.04	9.93	–

[a] Concentració inicial ca. 2.5 mM en CNCD₃ (400 Hz) a 298 K.

De l'observació dels valors del desplaçament químic dels protons H-2' d'imidazoli, poguérem observar com davant de la titració dels calix[4]arens dicatiònics **11a·2Cl** i **11a·2Br** amb TBA·Benzoat, els anions Cl⁻ i Br⁻ foren desplaçats per l'anió BzO⁻ presentant constants d'associació calculades de 112 i 174 M⁻¹ respectivament (veure Figura 4.9).

⁸ Aquest procés fou millorat posteriorment per l'ús de la R.B.I. convenientment carregada (veure Capítol 6).

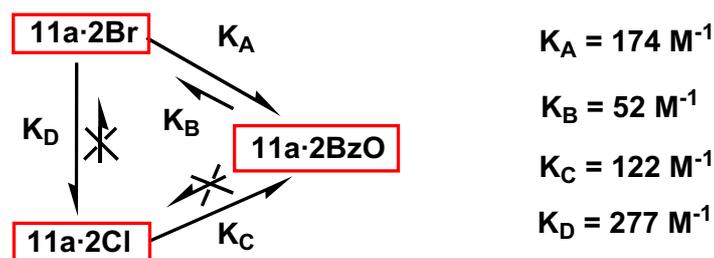


Figura 4.9

En el sentit contrari, el tractament del receptor abiòtic **11a·2BzO** amb TBA·Cl o TBA·Br desvetllà que, únicament, l'anió Br^- aconseguia parcialment, el desplaçament de l'anió BzO^- , calculant una constant d'associació petita (52 M^{-1}). De fet, en afegir dos equivalents del lligand Br^- el valor de desplaçament químic dels protons H-2' es manifestà molt proper al de **11a·2BzO** (veure Taula 4.3).

Aquests resultats ens confirmaren l'elevada afinitat que posseïen les sals d'imidazoli per anions de tipus carboxilat.

Per altra banda, en comparar els anions de tipus halur, els assaigs de titració ens mostraren que l'anió Cl^- desplaçà totalment l'anió Br^- amb una constant d'associació calculada de 277 M^{-1} , mentre que l'anió Br^- no aconseguia desplaçar al Cl^- , fet que ens manifestà que la interacció per enllaços d'hidrogen entre les unitats d'imidazoli i clorur era més robusta que amb bromur.

4.1.2 RECONeixEMENT MOLECULAR D'ANIONS DEL CALIX[4]ARÈ DICATIÒNIC **11b**

Anàlogament vàrem examinar les capacitats pel reconeixement molecular d'anions del sistema dicatiònic de bis[3-(2-propil)-1-imidazoli]calix[4]arè **11b**·**2PF₆⁻** a una concentració inicial ca. 4 mM en CNCD₃ i DMSO-*d*₆, enfront dels mateixos lligands aniònics a 300 MHz, per tal d'avaluar la influència del substituent alquil de les unitats d'imidazoli.

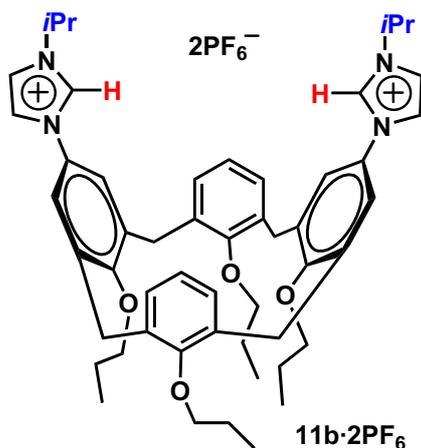


Figura 4.10

Quan l'estudi del reconeixement aniònic del macrocicle **11b** es duagué a terme en CNCD₃ (veure Figura 4.11) s'obtingueren, per a pràcticament tots els lligands analitzats, estequiometries en el model de complexació de tipus 1:2, tal i com va corroborar l'anàlisi dels gràfics dels Job Plots corresponents (veure Capítol 6). En aquest sentit, el volum dels substituent isopropil interfereix en l'entrada de l'anió a l'interior de la cavitat del receptor per interaccionar amb ambdues unitats d'imidazoli. Així, els anions Cl⁻, CN⁻ i malonat⁻ demostraren interactuar amb el receptor **11b** d'acord amb un model de complexació 1:1, si bé les constants d'associació presentaren valors moderats amb un ordre de magnitud de 10² M⁻¹ (CN⁻ < Cl⁻ ≈ malonat⁻)(veure Taula 4.4).

Per altra part, els anions Br⁻, AcO⁻, BzO⁻ i succinat⁻ manifestaren un model d'associació 1:2, d'acord amb els gràfics del Job Plot (veure Capítol 6), amb constants d'associació K₁ entre moderades i elevades (10² – 10³ M⁻¹) i K₂

$10 - 10^2 \text{ M}^{-1}$. Podem establir un ordre de reconeixement: amb la prioritat (segons el valor de K_1): $\text{BzO}^- \gg \text{AcO}^- > \text{Br}^- > \text{succinat}^-$.

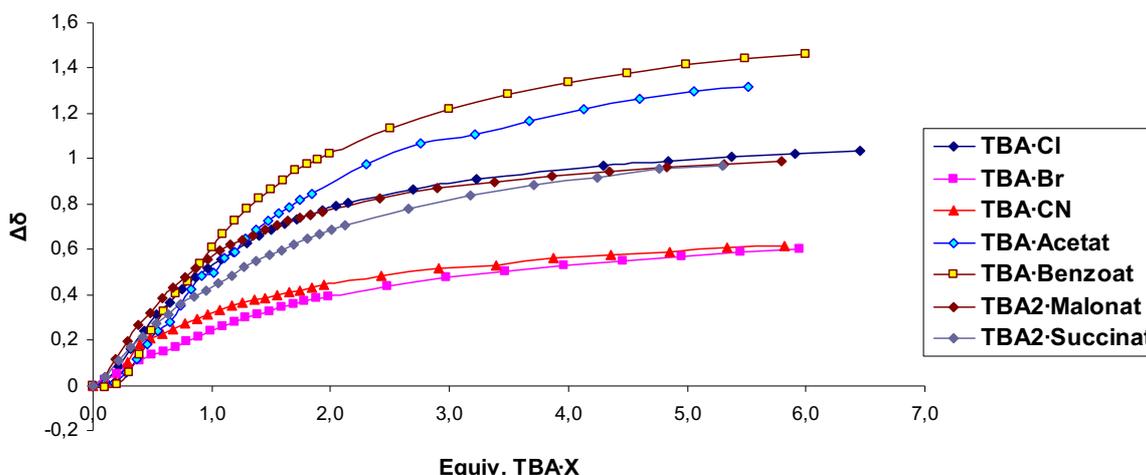


Figura 4.11 Corbes de titració del receptor **11b·2PF₆** (ca. 4 mM) enfront de diferents lligands, en forma de sals de tetrabutilamonio, assajades en CNCD_3 a 300MHz.

Taula 4.4 Capacitats en el reconeixement molecular del calixarè dicatiónic **11b·2PF₆** – Complexes aniònics basats en experiments de RMN de $^1\text{H}^{[a]}$.

Anió	K_{ass} (M^{-1}) ^[b]	$\Delta\delta_1$ (ppm)	$\Delta\delta_2$ (ppm)	ΔG° (KJ)	K_{ass} (M^{-1}) ^[c]	$\Delta\delta_1$ (ppm)	$\Delta\delta_2$ (ppm)	ΔG° (KJ)
Cl^-	598	+0.51	+0.79	16.8	[f]	+0.02	+0.05	—
Br^-	K_1 1824 K_2 88	+0.24	+0.39	19.7 ^[e]	[f]	+0.01	+0.01	—
CN^-	380	+0.31	+0.44	15.5	[f]	+0.01	+0.05	—
H_2PO_4^-	[g]	—	—	—	[f]	+0.00	+0.02	—
CH_3COO^-	K_1 4193 ^[h] K_2 286	+0.5	+0.85	21.9 ^[e]	K_1 1119 K_2 100	+0.05	+0.13	18.5 ^[e]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$	K_1 9374 ^[i] K_2 429	+0.6	+1.02	24.1 ^[e]	[f]	+0.03	+0.08	—
Malonat [±]	642	+0.55	+0.77	17.0	K_1 1003 K_2 120	+0.04	+0.11	18.2 ^[e]
Succinat [±]	K_1 349 K_2 13	0.42	0.69	15.4 ^[e]	[f]	+0.03	+0.05	—
Tereftalat [±]	[g]	—	—	—	K_1 1749 ^[j] K_2 9	+0.2	+0.36	19.6 ^[e]

[a] A 298 K. Els valors de $\Delta\delta$ (ppm) corresponen a la variació del desplaçament químic de la senyal dels protons C(2')-H dels anells d'imidazoli induïda per l'addició d'1 equivalent ($\Delta\delta_1$) i 2 equivalents ($\Delta\delta_2$) de la sal de tetrabutilamonio seleccionada (TBA·X o TBA₂·X). Error estimat en el càlcul de la constant d'associació $\leq 15\%$. [b] En CNCD_3 . [c] En $\text{DMSO}-d_6$: CNCD_3 [9:1]. [d] Degradació de la mostra. [e] Calculat a partir de la K_1 . [f] Les dades no varen ser processades quan el $\Delta\delta < 0.1$ ppm després de l'addició de 2 equivalents de lligand. [g] Precipita durant la titració. [h] Error estimat = 22%. [i] Error estimat = 29%. [j] Error estimat = 20%.

A l'igual que amb el receptor **11a**, l'anió F^- requerí varies hores per a l'estabilització de l'equilibri, conduint a la degradació de la mostra (veure Annex 2).

Novament, observarem la precipitació immediata de la mostra en $CNCD_3$ en l'addició acumulativa dels lligands $H_2PO_4^-$ i Tereftalat $^-$, demostrant la possible interacció *host-guest*.

Quan l'estudi de titració es dugué a terme en $DMSO-d_6$ (veure Figura 4.12) fou necessari emprar un 10 % de $CNCD_3$ donada la baixa solubilitat del receptor **11b·2PF₆** en $DMSO-d_6$ pur. Entre els anions estudiats, únicament els anions AcO^- , malonat $^-$ i tereftalat $^-$ manifestaren $\Delta\delta > 0.1$ ppm en addicionar 2 equivalents de lligand, destacant el tereftalat $^-$ amb un $\Delta\delta_2 = 0.36$ ppm (veure Taula 4.4).

Com era d'esperar, s'observà una estequiometria del complex de tipus 1:2, resultant de l'efecte de competició del dissolvent. Les constants d'associació calculades mostraren valor per K_1 elevats (de l'ordre de $10^3 M^{-1}$) i per K_2 d'entre baix i moderats ($10 - 10^2 M^{-1}$).

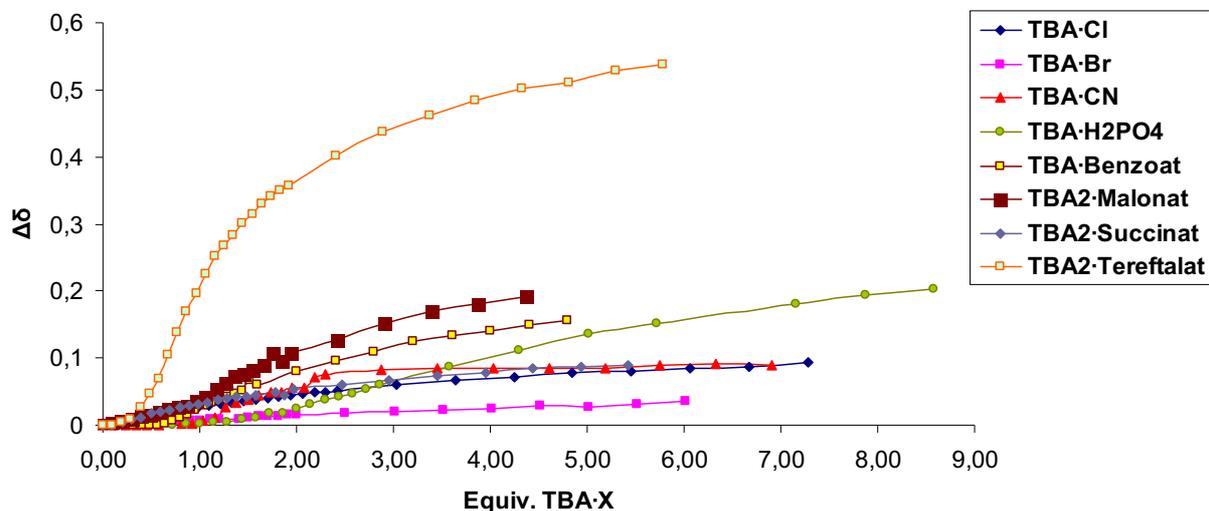


Figura 4.12 Corbes de titració del receptor **11b·2PF₆** (ca. 4 mM) enfront de diferents lligands anònics, en forma de sals de tetrabutilamoni, assajades en $DMSO-d_6$: $CNCD_3$ [9:1] a 300MHz.

4.2 ENTRAMATS MOLECULARS D'IMIDAZOLI-CALIX[4]ARÈ COM A RECEPTORS D'ANIONS I PARELLS IÒNICS

El reconeixement molecular de parells iònics, s'entén, la complexació simultània de lligands catiónics i aniònics mitjançant un receptor multitòpic, ha esdevingut un camp d'emergent interès degut al potencial creixent d'aplicacions d'àmbit biològic, analític i mediambiental que, recentment, ha generat <03CCR191><01JIPMC69><01AG(E)486>.

En aquest sentit, el disseny de nous receptors heteroditòpics ha permès crear sistemes amb capacitat de solubilitzar sals en medis apolars, i així, aconseguir agents selectius d'extracció d'espècies metàl·liques de rellevància mediambiental <06JCS(D)1134> i sensors per a determinades espècies químiques <05JA8270><07TL1221>.

Per altra banda, aquests sistemes podran actuar mimetitzant importants funcions fisiològiques, tals com la de transportadors a través de membranes lipofíliques <06JA9541>, o bé, coordinar amb espècies biològicament actives com aminoàcids en la seva forma zwitteriònica o pèptids <07CEJ6864>.

S'han desenvolupat nombroses estratègies per aconseguir el reconeixement molecular de les subunitats iòniques de les sals, la majoria de les quals fan ús d'èters corona pel reconeixement del catió i donadors d'hidrogen pel reconeixement de l'anió <96CSC(2)553><07JA3641> <07NJC684>.

Han estat estudiats un nombre important de receptors on l'anió i el catió s'uneixen al receptor separatament <96AG(E)1090><03JCS(D)2249> <05AG(E)2537>. En els receptors heteroditòpics s'estableix una cooperació positiva en l'associació, fruit d'un increment de les constants d'associació d'un dels dos elements del parell iònic, degut al reconeixement previ del contraió corresponent.

Recentment, Beer *i col.* <06CC612><07NJC684> descriuen la preparació i estudi d'un receptor heteroditòpic derivat del calix[4]arè amb la corona inferior funcionalitzada, que a resultes d'una optimització geomètrica,

indueix un increment en l'afinitat de determinats anions degut a l'associació, prèvia, del catió, així com, amb determinats parells iònics que no havien demostrat afinitat en la seva forma iònica lliure.

Per altra part, s'han descrit lligands tripodals de tris(bipiridina-imidazoli) que experimenten un efecte al·lostèric positiu en el reconeixement molecular d'anions com a conseqüència de la complexació amb Ru(II) o Fe(II) <07TL1493>.

En aquest context, ens proposàrem realitzar l'estudi de reconeixement molecular tant d'anions com de parells iònics de les noves arquitectures/sistemes sintetitzats **12a**, utilitzant el precursor neutre **10** per comprovar la capacitat de complexar cations.

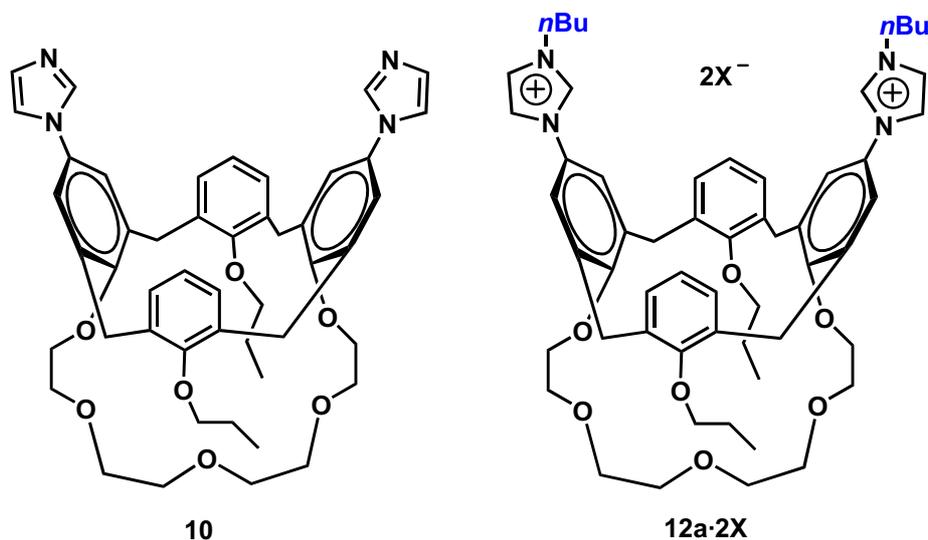


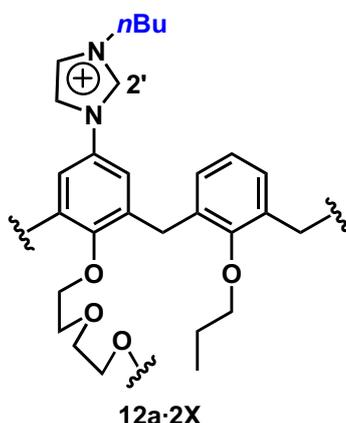
Figura 4.13

4.2.1 BIS(IMIDAZOLI)-CALIX[4]ARÈ-CROWN-5 **12a·2X** COM A RECEPTOR D'ANIONS.

En iniciar l'estudi de reconeixement molecular del sistema dicatiònic de bis(imidazoli)-calixarè-crown-5 **12a** ens proposàrem, en primer lloc, examinar les habilitats en el reconeixement molecular d'anions. Així, es preparà la sal **12a·2PF₆**, mitjançant el procediment d'intercanvi iònic a través de la reïna de bescanvi Amberlite IRA-400 (forma OH⁻) i posterior tractament amb HPF₆

amb un rendiment del 96 % (veure Capítol 6). Seguidament, es dugué a terme l'estudi d'agregació de les sals **12a·2Br** i **12a·2PF₆**. Així s'enregistraren els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó de les sals de bis(imidazoli) en els dissolvents seleccionats, CNCD₃ i DMSO-*d*₆, a les concentracions compreses entre 2 i 50mM (veure Taula 4.5), tot seleccionant per a comparar el senyal corresponent al protó H-2' d'imidazoli, com a la més susceptible d'induir canvis en el seu desplaçament com a conseqüència de l'efecte de la concentració.

Taula 4.5 Desplaçaments químics del protó H-2' a la concentració de no agregació dels calix[4]arens dicatiónics **12a·2X**^[a].



Comp.	CNCD ₃		DMSO- <i>d</i> ₆	
	[] (mM)	H-2' (δ)	[] (mM)	H-2' (δ)
12a·2Br	3.99	9.43	17.04 ^[b]	9.91
12a·2PF₆	50.46 ^[b]	8.92	19.11 ^[b]	9.833

[a] Es considera que hi ha agregació quan $\Delta\delta > 0.1$ ppm. [b] Concentració màxima assajada sense que s'observés agregació.

Un cop seleccionada la concentració inicial (ca. 2 mM) es dugueren a terme els assaigs de titració amb el receptor **12a·2PF₆** examinant l'addició acumulativa dels lligands aniónics seleccionats **TBA·X**, [X = Cl⁻, Br⁻, H₂PO₄⁻, AcO⁻, BzO⁻], en CNCD₃ i DMSO-*d*₆ (veure Figures 4.14 i 4.15 i Capítol 6).

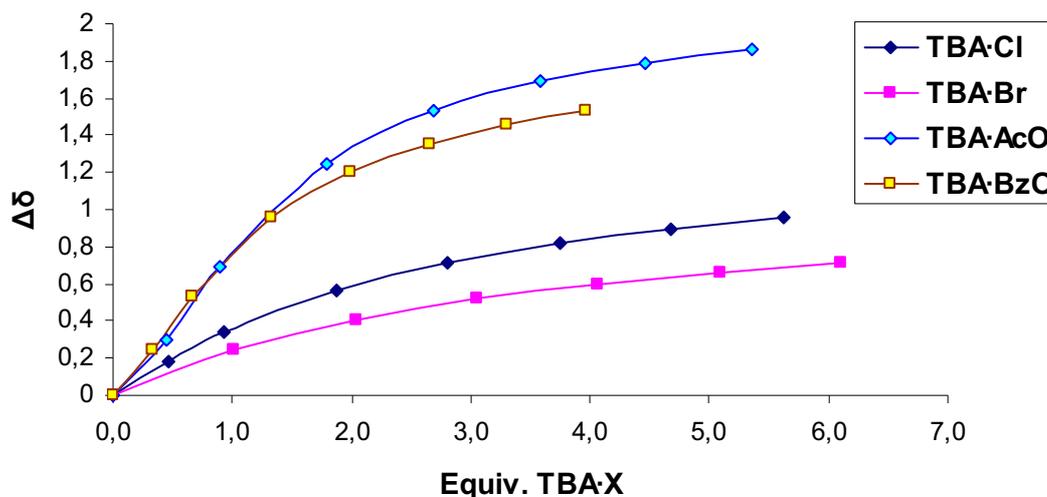


Figura 4.14 Corbes de titració del receptor **12a·2PF₆** (ca. 2 mM) enfront de l'addició diferents lligands, en forma de sals de tetrabutilamoní, assajades en CNCD₃ a 400MHz.

Així, amb l'addició de les sals de tetrabutilamoní (TBA·X) sobre una dissolució de **12a·2PF₆** en CNCD₃ s'observaren variacions significatives en el desplaçament químic dels protons H-2' d'imidazoli indicatives de l'establiment de la interacció amb els anions Cl⁻, Br⁻ (amb Δδ a 2 equiv. de l'ordre de 0.5 ppm), AcO⁻ i BzO⁻ (amb Δδ a 2 equiv. de l'ordre de 1 ppm).

Mitjançant el tractament matemàtic de les dades espectroscòpiques dels assaigs de titració anteriors procedirem al càlcul del gràfic del Job Plot per tal d'establir l'estequiometria de l'associació *host-guest*, tot corroborant el model estequiomètric 1:2 en tot els casos analitzats tant en CNCD₃ com en DMSO-*d*₆ (veure Capítol 6).

Seguidament, procedirem al càlcul de les corresponents constants d'associació (*K_{ass}*) mitjançant el processament matemàtic de les dades espectroscòpiques obtingudes mitjançant el programa WinEQNMR (veure Taula 4.6)

Taula 4.6 Propietats del reconeixement molecular d'anions del calixarè dicatiònic **12a·2PF₆** – Complexes aniònics basats en experiments de RMN de ¹H^[a].

Anió	<i>K_{ass}</i> (M ⁻¹) ^[b]	$\Delta\delta_1$ (ppm)	$\Delta\delta_2$ (ppm)	ΔG° (KJ)	<i>K_{ass}</i> (M ⁻¹) ^[c]	$\Delta\delta_1$ (ppm)	$\Delta\delta_2$ (ppm)	ΔG° (KJ)
Cl ⁻	K ₁ 9645 K ₂ 122	+0.34	+0.56	24.1 ^[d]	[e]	+0.01	+0.02	—
Br ⁻	K ₁ 6564 K ₂ 114	+0.24	+0.41	23.1 ^[d]	[e]	+0.01	+0.02	—
H ₂ PO ₄ ⁻	[f]	—	—	—	[e]	+0.02	+0.08	—
AcO ⁻	K ₁ 3628 K ₂ 513	+0.69	+1.24	21.6 ^[d]	K ₁ 609 K ₂ 234	+0.04	+0.15	16.9 ^[d]
BzO ⁻	K ₁ 3651 K ₂ 422	+0.54	+0.96	21.6 ^[d]	K ₁ 727 K ₂ 153	+0.05	+0.13	17.3 ^[d]

[a] A 298 K. Els valors de $\Delta\delta$ (ppm) corresponen a la variació del desplaçament químic de la senyal dels protons C(2')-H dels anells d'imidazoli induïda per l'addició d'1 equivalent ($\Delta\delta_1$) i 2 equivalents ($\Delta\delta_2$) de la sal de tetrabutilamoni seleccionada (TBA·X o TBA₂·X). Error estimat en el càlcul de la constant d'associació $\leq 10\%$. [b] En CNCD₃. [c] En DMSO-*d*₆. [d] Calculat a partir de la K₁. [e] Les dades no varen ser processades quan el $\Delta\delta < 0.1$ ppm després de l'addició de 2 equivalents de lligand. [f] Precipita durant la titració.

Amb els valors de desplaçament químic dels protons H-2' d'imidazoli es calcularen les corresponents constants d'associació (K₁ i K₂) tenint en compte un model estequiomètric 1:2. Així, s'obtingueren, en relació a la K₁, per a tots els anions assajats, valors del mateix ordre de magnitud (10³ M⁻¹), si bé, amb l'anió Cl⁻ resultà molt proper a 10⁴ M⁻¹, el que ens indicà la fortalesa de la unió per enllaços d'hidrogen amb aquest anió (C(2')-H···Cl⁻). Per altra banda, les constants d'associació de segon ordre (K₂) esdevingueren moderades.

Malauradament la precipitació immediata en la mescla amb l'anió H₂PO₄⁻ ens impedí calcular el valor de la *K_{ass}*, si bé, aquest canvi físic ens indicava que l'associació tenia lloc.

De forma anàloga al derivats de tetrapropoxi-calixarè, s'estudiaren les propietats en el reconeixement molecular d'anions en un dissolvent més polar com el DMSO-*d*₆.

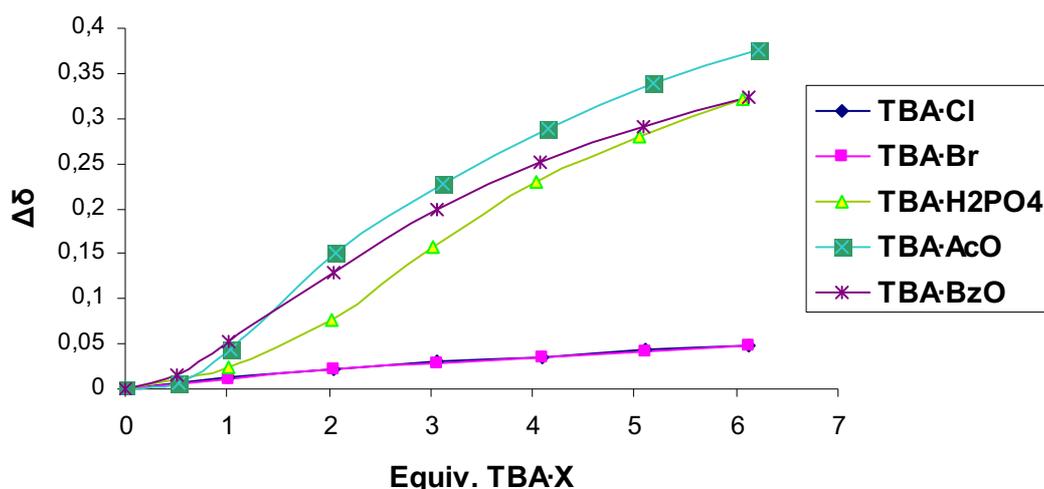


Figura 4.15 Corbes de titració del receptor **12a·2PF₆** (ca. 2 mM) enfront de diferents lligands, en forma de sals de tetrabutilamoni, assajades en DMSO-*d*₆ a 400MHz.

En aquest dissolvent només s'observaren $\Delta\delta$ significatius quan s'addicionaren els anions orgànics AcO^- i BzO^- , mentre que amb els anions Cl^- i Br^- gairebé no s'observaren variacions. Per altra part, fou possible enregistrar els espectres de titració amb $\text{TBA}\cdot\text{H}_2\text{PO}_4$ en ser soluble el complex en aquest dissolvent, tot i que el $\Delta\delta$ del protó H-2' d'imidazoli a 2 equivalents adicionats resultà inferior a 0.1 ppm.

En quan als anions AcO^- i BzO^- s'observà complexació amb el receptor d'acord amb un model estequiomètric de tipus 1:2, confirmat pels gràfics del Job Plot, si bé, la variació en el desplaçament químic dels protons H-2' d'imidazoli esdevingué inferior respecte l'assaig en CNCD_3 (veure Taula 4.6).

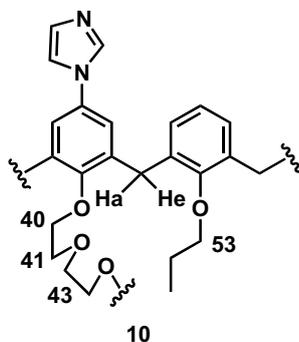
En concordança, les constants d'associació K_1 calculades mostraren un ordre de magnitud inferior (10^2 M^{-1}) respecte el que es detectava en CNCD_3 , mentre que, les K_2 es mantingueren moderades ($100\text{-}200 \text{ M}^{-1}$).

Cal destacar que en ambdues titracions es detectà la variació dels senyals corresponents als protons del lligand. Així, el senyal corresponent al CH_3 de l'anió acetat es veu apantallat de forma significativa entre l'addició de 1 i 2 equivalents ($\Delta\delta = -0.2 \text{ ppm}$) manifestant l'existència de la interacció *host-guest*.

4.2.2 BIS(IMIDAZOLI)-CALIX[4]ARÈ-CROWN-5 12a·2PF₆ COM A RECEPTOR DE CATIONS.

Un cop coneguda la capacitat dels nuclis d'imidazoli per conèixer anions, calia conèixer la capacitat de la corona inferior per reconèixer cations. A fi de minimitzar la participació de l'anió s'estudià inicialment el reconeixement de cations amb el precursor neutre **10**. Amb l'experiència adquirida prèviament en aquesta metodologia, ens proposàrem utilitzar el mètode de les titracions per a la realització d'aquest estudi. Així, s'enregistraren els espectres de RMN de ¹H del di(imidazolil)-calixarè-crown-5 **10**, a la concentració de no agregació de 6 mM en CD₃OD (veure Annex 3), mitjançant l'addició acumulativa de 0.5 equivalents del lligand catiònic seleccionat (NaClO₄, KPF₆ i NH₄ClO₄) (veure Taula 4.7) i es considerà una variació significativa quan $\Delta\delta$ esdevingués propera a 0.1 ppm, tenint en compte la polaritat del dissolvent.

Taula 4.7 Desplaçaments químics de RMN de ¹H del calix[4]arè-crown-5 **10** observats al 300 MHz en CD₃OD a una concentració no constant de receptor (ca. 6 mM) amb addició acumulativa de 0.5 equivalents del lligand catiònic a 298K^[a].



CD ₃ OD ^[b]						
Lligand	[R]:[L]	Heq	H-40	H-41	H-43	H-53
	—	3.34	4.37	4.34	3.81	3.74
NaClO ₄	[1:1]	3.34	4.37	4.34	3.81	3.74
KPF ₆	[1:1]	3.46	4.31	4.27	3.87	3.82
	$\Delta\delta^{[c]}$	+0.12	-0.06	-0.06	+0.06	+0.08
NH ₄ ClO ₄	[1:1]	3.34	4.37	4.34	3.78	3.74

[a] Desplaçament químic (δ , ppm) a 1 equiv. de lligand addicionat. [b] Els senyals de protó equivalents han estat abreujats d'acord amb el següent exemple H-40 = H-40,50. [c] $\Delta\delta = \delta_x - \delta_i$.

Amb l'addició dels cations Na^+ i NH_4^+ no s'observaren variacions significatives dels desplaçaments químics. No obstant en addicionar el catió K^+ s'observaren variacions tant en els $-\text{OCH}_2-$ del polièter com amb el $-\text{OCH}_2-$ de la cadena de propòxid, corresponent a l' $\Delta\delta$ més significatiu al protó He del $-\text{CH}_2-$ interanular. Per altra part, s'observà un eixamplament dels senyals aromàtics que ens indica una adaptació de la conformació del calix[4]arè a la complexació amb el catió.

Cal tenir en compte que, donada la polaritat del dissolvent, els $\Delta\delta$ són inferiors en haver el reconeixement molecular.

A més, quan es dugué a terme l'assaig de complexació en dissolució metanòlica de **10** amb 1 equivalent de KPF_6 , s'observà la precipitació immediata d'un sòlid blanc que, fou identificat mitjançant espectrometria de masses (ESI-HRMS) com el producte de complexació **10**· KPF_6 , corroborant d'aquesta manera la hipòtesi de la complexació amb K^+ .

A més amb aquest compost es pogué enregistrar l'espectre de RMN de ^1H en CNCD_3 i es comparà amb el corresponent espectre del receptor **10** sense potassi. Es comprovà el desapantallament dels protons equatorials (He) respecte **10** de ca. 0.3 ppm junt amb les variacions dels $-\text{OCH}_2-$ tant de l'èter corona com del substituent *n*-propoxi (veure Figura 4.16)

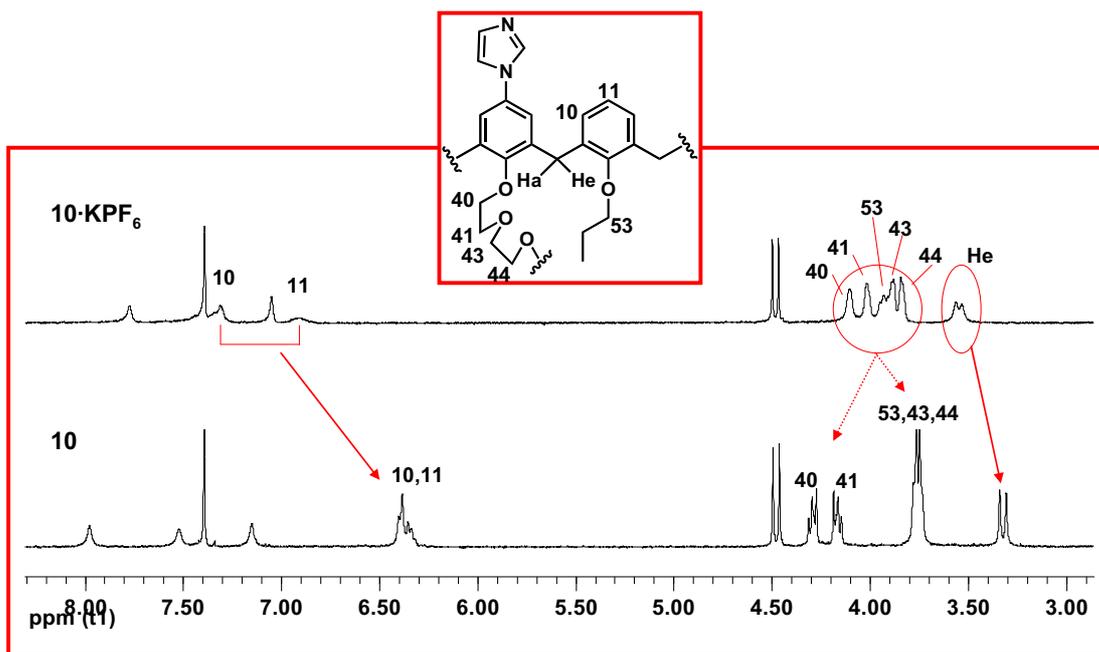
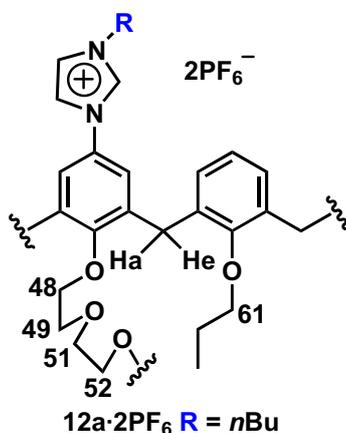


Figura 4.16 Variacions observades en el desplaçament químic de RMN de ^1H (400 MHz, 298 K) dels compostos **10·KPF₆** (part superior) i **10** (part inferior) en CNCD_3 .

Tenint present aquests resultats, es dugué a terme l'estudi del reconeixement molecular de cations del receptor **12a·2PF₆** en CNCD_3 a una concentració mitja 2.5-3 mM, inferior a la concentració d'agregació (veure Annex 3), mitjançant l'addició acumulativa (1 equivalent) dels lligands catiónics NaClO_4 , KPF_6 , CsClO_4 i NH_4ClO_4 (veure Taula 4.8 de desplaçaments químics).

Donada la major solubilitat del receptor **12a·2PF₆** en CNCD_3 , l'estudi es pogué realitzar en aquest dissolvent pels cations Na^+ i K^+ , en $\text{DMSO-}d_6$: CNCD_3 [9:1] pel catió Cs^+ i en CD_3OD pel catió NH_4^+ .

Taula 4.8 Desplaçaments químics de RMN de ^1H del calix[4]arè-crown-5 **12a**·**2PF₆** observats al 300 MHz en CNCD_3 a una concentració no constant de receptor (ca. 3 mM) amb addició acumulativa d'1 equivalent del lligand catiònic a 298K^[a].



CNCD₃							
Lligand	[R]:[L]	He	H-48	H-49	H-51	H-52	H-61
12a · 2PF₆	—	3.35	4.32	4.13	3.74	3.74	3.74
NaClO ₄	[1:1]	3.4	4.31	4.12	3.78	3.76	3.82
KPF ₆	[1:1]	3.47 ^[e]	4.22	4.08	3.82 ^[e]	3.79 ^[e]	3.81
	$\Delta\delta$	+0.12	-0.1	+0.05	+0.08	+0.05	+0.07
12a · 2PF₆ ^[c]	—	3.34	4.31	4.12	3.72	3.72	3.72
CsClO ₄ ^[c]	[1:1]	3.34	4.31	4.12	3.74	3.74	3.74
12a · 2PF₆ ^[d]	—	3.38	4.38	4.16	3.79	3.79	3.75
NH ₄ ClO ₄ ^[d]	[1:1]	3.39	4.39	4.16	3.79	3.79	3.76

[a] Desplaçament químic (δ , ppm) a 1 equiv. de lligand addicionat. [b] Els senyals de protó equivalents han estat abreujats d'acord amb el següent exemple H-48 = H-48,58. [c] CNCD_3 :DMSO-*d*₆ [9:1]. [d] CD_3OD . [e] Banda ampla.

Tal i com es va observar amb el receptor neutre **10**, els cations Na^+ , Cs^+ i NH_4^+ no promogueren canvis significatius en el desplaçament químic dels protons del dicatió **12a**·**2PF₆**. Tanmateix, amb el catió K^+ a partir de la variació en el desplaçament químic dels protons H-48 ($\Delta\delta = -0.101$ ppm, a 1 equivalent addicionat) de la cadena de polièter, fou possible calcular el valor de la constant d'associació d'acord amb una estequiometria del complex de tipus 1:1 (veure Capítol 6). Així, mitjançant el programa WinEQNMR vàrem obtenir el valor d'una constant d'associació de 641 M^{-1} .

A més a més, s'observà, a 1 equivalent addicionat, com foren afectats els senyals dels protons de l'èter corona, així com, els senyals de $-\text{OCH}_2-$ dels

substituents *n*-propoxi. A més s'observà la transformació en banda ampla dels protons He junt amb els H-10 i H-11 del calix[4]arè el que ens indica l'adaptació d'aquesta estructura a la complexació amb el K⁺.

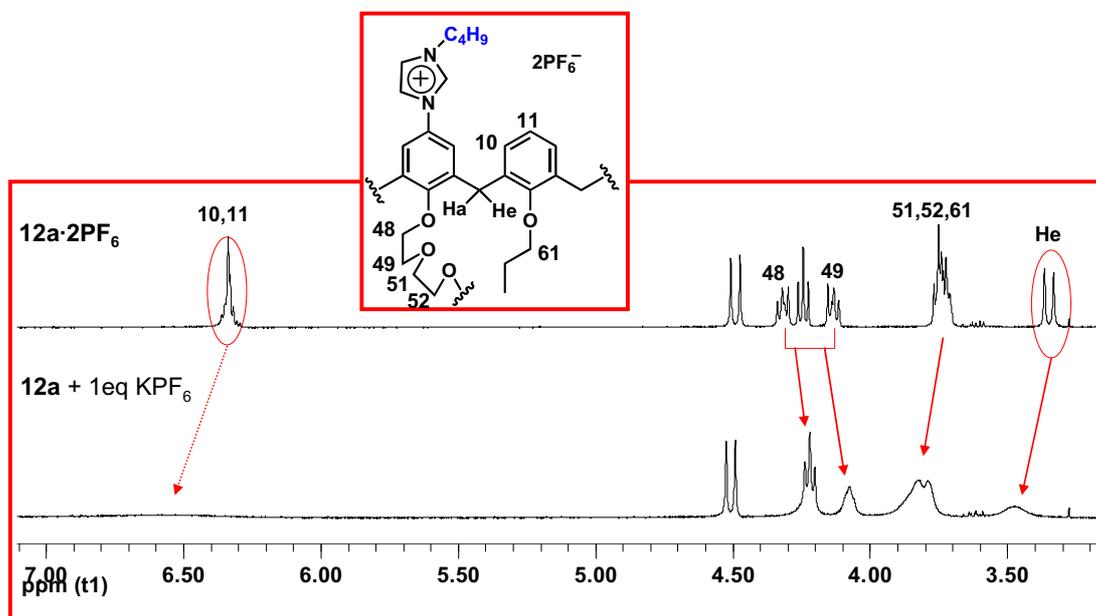


Figura 4.17 Variacions observades en el desplaçament químic de RMN de ¹H (300 MHz, 298 K) del compost **12a·2PF₆** (part superior) enfront de l'addició d'un equivalent de KPF₆ (part inferior) en CNCD₃.

Anàlogament al derivat **10·KPF₆**, es dugué a terme la complexació de **12a·2PF₆** amb 1 equivalent de KPF₆ en acetonitril obtenint, de forma quantitativa, el producte de complexació **12a·2PF₆·KPF₆** (veure Capítol 6). El mateix complex, també, fou obtingut mitjançant el procediment d'intercanvi iònic de **12a·2Br** a través de la RBI Amberlite IRA-400 (forma OH⁻), amb la subseqüent acidificació dels eluïts amb HPF₆ i complexació, simultània, amb 1 equivalent de KPF₆ amb excel·lents rendiments (78 %) (veure Capítol 6).

Cal indicar que, després de nombrosos intents, s'aconseguien obtenir cristalls de qualitat suficient per dur a terme l'anàlisi de difracció de Raigs X de **12a·2PF₆·KPF₆** que estan en procés de registre i estudi⁹.

⁹ En col·laboració amb Prof. X. Solans i la Dra. M. Font-Bardia del Dpt. de Mineralogia i Dipòsits Minerals de la Universitat de Barcelona.

4.2.3 BIS(IMIDAZOLI)-CALIX[4]ARÈ-CROWN-5 $12a \cdot 2PF_6$ COM A RECEPTOR DE PARELLS IÒNICS.

En la darrera fase d'aquest estudi, procedirem a assajar les capacitats en el reconeixement molecular d'anions del complex $12a \cdot 2PF_6 \cdot KPF_6$ per tal d'avaluar el possible reconeixement del parell iònic. Els resultats es compararen amb els obtinguts del reconeixement aniònic de la sal de bis(imidazoli)-calixarè-crown-5 $12a \cdot 2PF_6$.

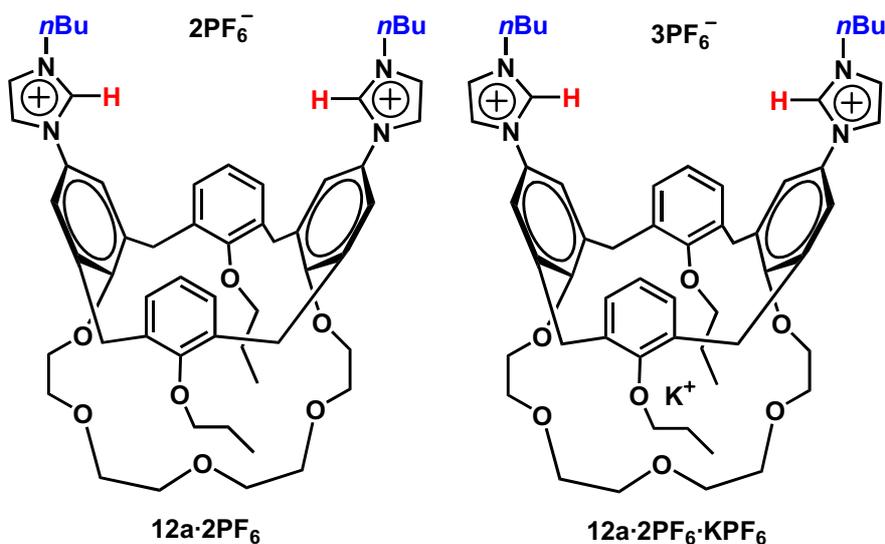
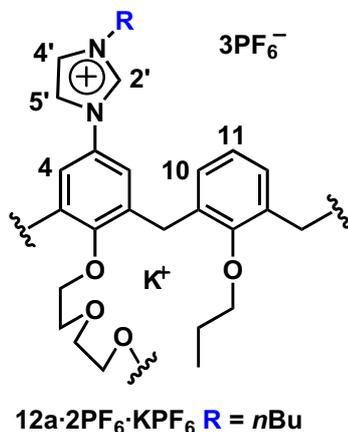


Figura 4.18

Seguint el procediment ja descrit, iniciarem el present estudi mitjançant l'avaluació de l'agregació de $12a \cdot 2PF_6 \cdot KPF_6$, sense que s'observés agregació a les concentracions compreses entre 1.5 i 20 mM en $CNCD_3$ (veure Annex 3).

Seguidament, es dugueren a terme els assaigs de titració a la concentració mitja seleccionada 2 mM en $CNCD_3$ per a la valoració com a receptor de $12a \cdot 2PF_6 \cdot KPF_6$ mitjançant l'addició acumulativa d'1 equivalent dels lligands aniònics seleccionats en forma de sals de TBA·X observant que el protó més afectat fou l'H-2' de l'anell d'imidazoli, tal i com calia esperar. Els anions seleccionats foren Cl^- , Br^- , AcO^- i BzO^- (veure Taula 4.9), amb els que s'havia observat reconeixement molecular per part del receptor $12a \cdot 2PF_6$.

Taula 4.9 Desplaçaments químics de RMN de ^1H del calix[4]arè dicatiònic **12a**· 2PF_6 · KPF_6 observats al 400 MHz en CNCD_3 a una concentració no constant de receptor (ca. 2 mM) amb addició acumulativa d'1 equivalent del lligand aniónic a 298K^[a].



CNCD_3 ^[b]							
Lligand	[R]:[L]	H-2'	H-4'	H-5'	H-4	H-10	H-11
-	-	8.84	7.55 ^[c]	7.72 ^[c]	7.48	[c]	[c]
TBA·Br	[1:2]	9.37	7.59	7.83	7.55	6.39 ^[c]	6.33 ^[c]
TBA·Acetat	[1:2]	9.63 ^[c]	7.65	7.80	7.65	6.38 ^[c]	6.33 ^[c]
TBA·Benzoat	[1:2]	10.22	7.57	7.83	7.63	6.41	6.27

[a] Desplaçament químic (δ , ppm) a 2 equiv. de lligand addicionat. [b] Els senyals de protó equivalents han estat abreujats d'acord amb el següent exemple H-4 = H-4,6,16,18. [c] Banda ampla.

Cal indicar que en augmentar la proporció del nou anió també s'observaren canvis, tant en el protó He del $-\text{CH}_2-$ interanular, com en els protons de la cadena de polièter, el que ens indicà que l'associació amb el catió K^+ es veia afectada. En aquest sentit, els nous espectres es compararen tant amb els de **12a**· 2PF_6 · KPF_6 com amb els de **12a**· 2PF_6 .

Així, s'observà com davant de l'addició de 2 equivalents de TBA·Cl sobre **12a**· 2PF_6 · KPF_6 l'espectre coincideix amb el de **12a**· 2PF_6 + 2Eq TBA·Cl, indicant clarament la dissociació del catió K^+ del receptor **12a** com a conseqüència de l'associació preferent del parell iònic en forma de la sal KCl sense interaccionar amb el receptor (veure Figura 4.19).

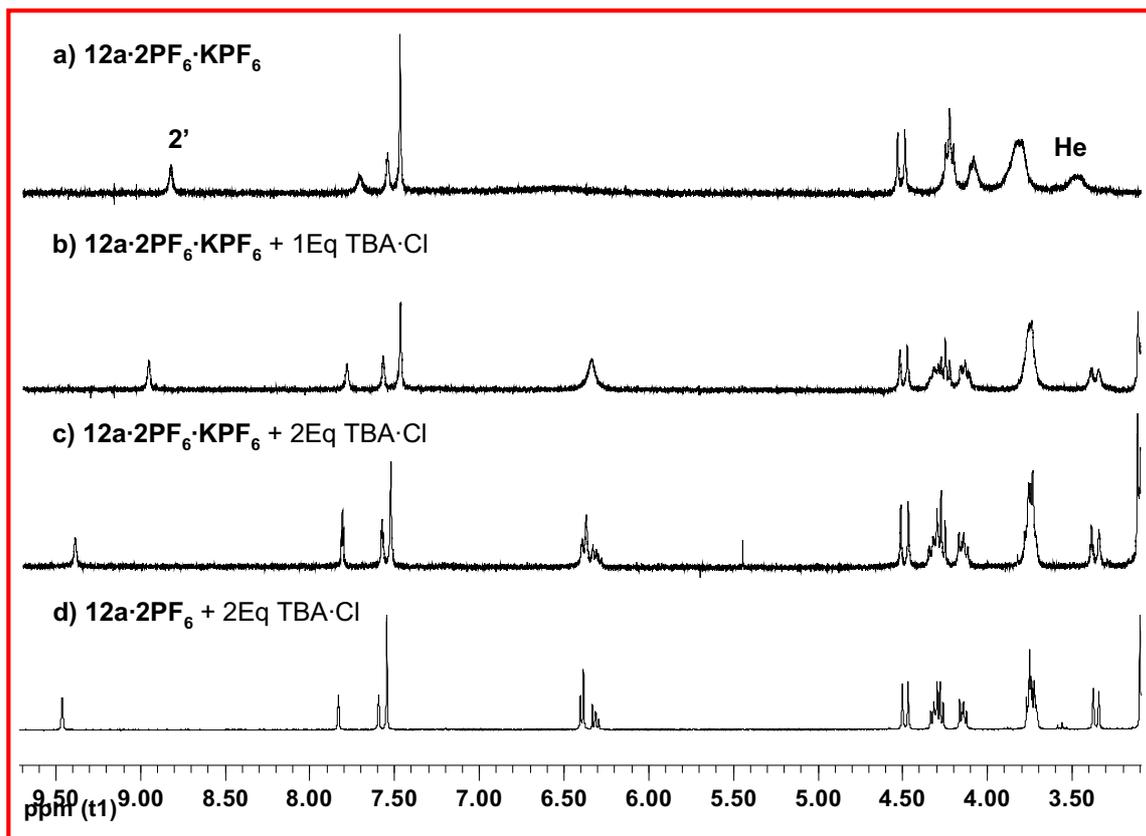


Figura 4.19 Variacions observades en el desplaçament químic de RMN de ^1H (300 MHz) en CNCD_3 a 298 K de $12\text{a}\cdot 2\text{PF}_6\cdot \text{KPF}_6$ (a) després de l'addició d'1 equiv. (b), 2 equiv. (c) de TBA·Cl. Comparació respecte $12\text{a}\cdot 2\text{PF}_6$ amb 2 equiv. de TBA·Cl (d).

Diferent situació s'observà amb les titracions amb TBA·Br. En aquest cas, en addicionar 2 equivalents de Br^- comprovarem que el valor del H-2' d'imidazoli coincidia, el que significava el reconeixement de l'anió per part de les unitats d'imidazoli, i a més els desplaçaments químics dels protons de la cadena de polièter coincidiren amb els de $12\text{a}\cdot 2\text{PF}_6$, si bé, s'observà com aquests es manifestaven en forma de bandes amples (veure Figura 4.20). Aquest fet ens indueix a pensar que el catió K^+ es manté associat al receptor, que adapta la seva conformació per tal d'interaccionar amb les dues espècies iòniques alhora.

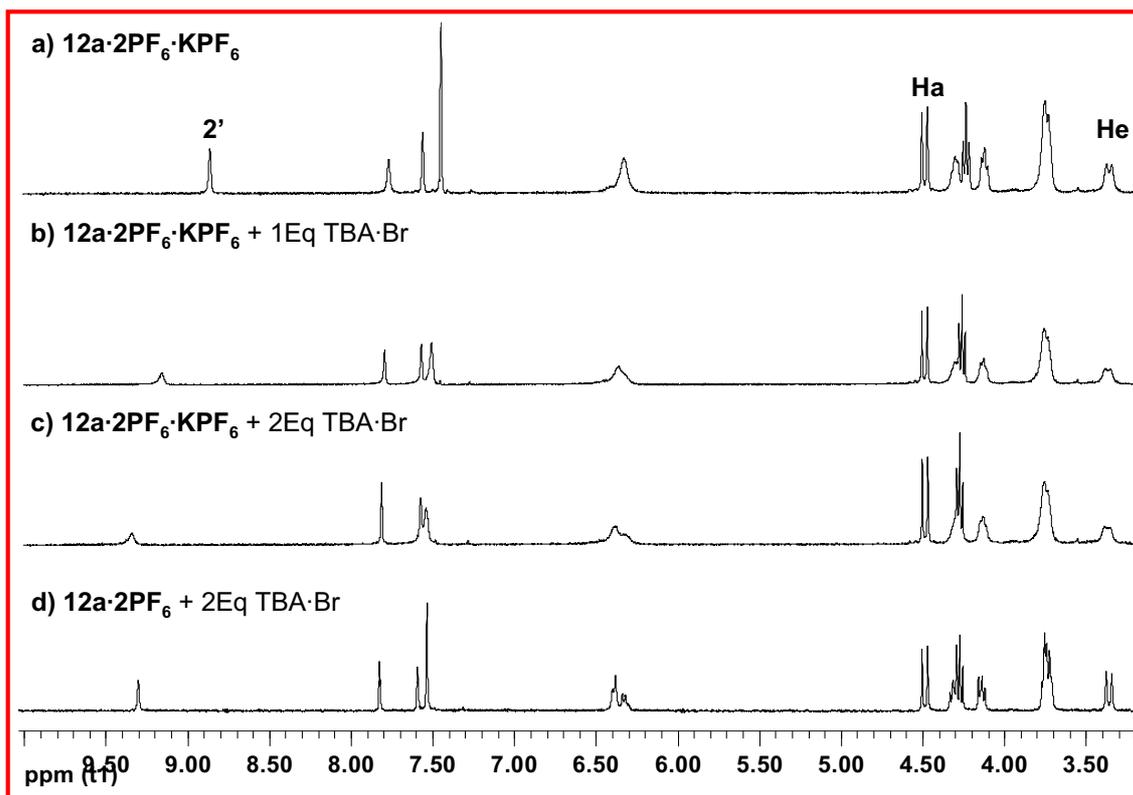


Figura 4.20 Variacions observades en el desplaçament químic de RMN de ^1H (400 MHz) en CNCD_3 a 298 K de $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6\cdot\mathbf{KPF}_6$ (a) després de l'addició d'1 equiv. (b), 2 equiv. (c) de TBA·Br, respecte $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6$ amb 2 equiv. de TBA·Br (d).

En referència als anions orgànics, s'estudiaren AcO^- i BzO^- . Pel que fa a la titració amb TBA·BzO, observàrem un comportament anàleg a l'anió Br^- , constatant la coincidència de valors del desplaçament químic dels protons de la corona inferior, si bé, es mantingueren com a senyals amples junt amb els protó He i els protons aromàtics H-10 i H-11 de la corona superior (veure Figura 4.21). Per altra part, s'observà un increment en la variació del desplaçament químic del protó H-2' d'imidazoli respecte el receptor sense catió de $\Delta\delta^{10} = +0.36$ ppm, tot indicant un efecte de cooperació positiu en l'associació del parell iònic amb $\mathbf{12a}$ (veure Figura 4.21 i Figura 4.23).

¹⁰ $\Delta\delta = \delta_{\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6\cdot\mathbf{KPF}_6} - \delta_{\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6}$ a 2 equiv. de lligand adicionats.

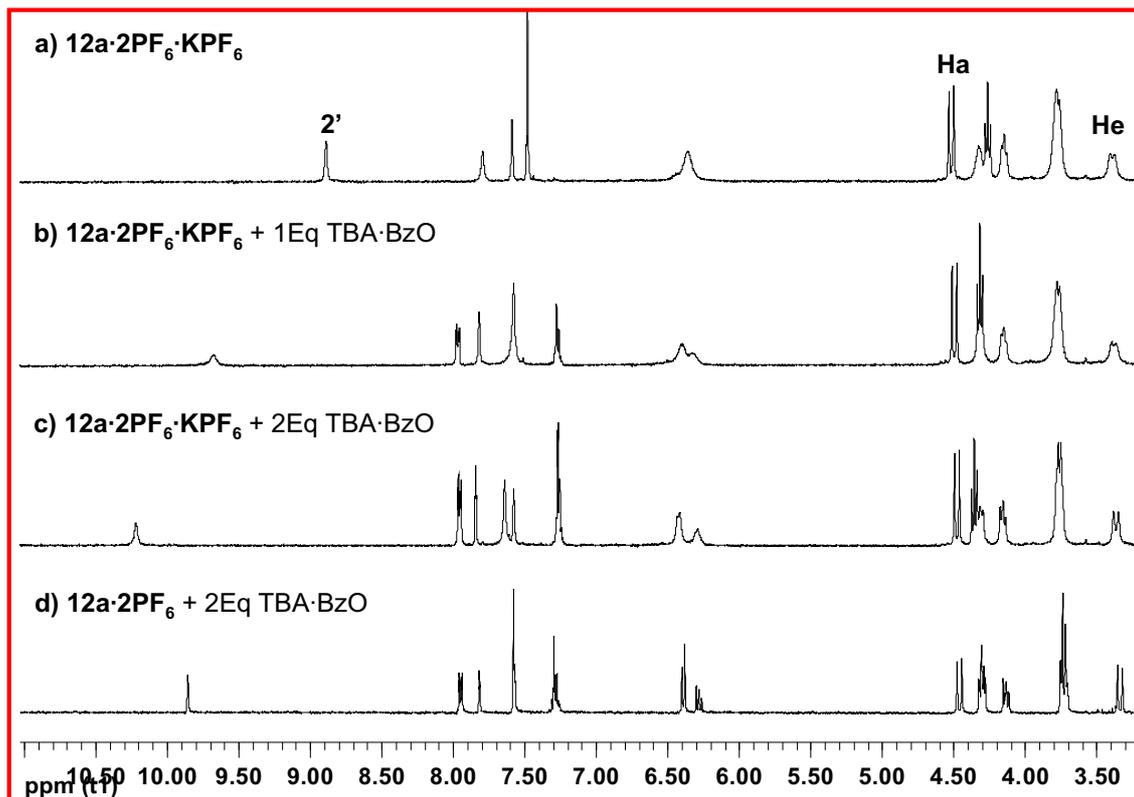


Figura 4.21 Variacions observades en el desplaçament químic de RMN de ^1H (400 MHz) en CNCD_3 a 298 K de $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6\cdot\mathbf{KPF}_6$ (a) després de l'addició d'1 equiv. (b), 2 equiv. (c) de TBA·BzO, respecte $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6$ amb 2 equiv. de TBA·BzO (d).

En referència a l'anió AcO^- , observarem que en afegir 1 equivalent de TBA·AcO la variació del desplaçament químic del protó H-2' de l'anell d'imidazoli era petita mentre que la variació en el desplaçament químic de la corona inferior i el manteniment de senyals amples ens indicava que el complex de K^+ es mantenia. En afegir el segon equivalent d'anió, el valor del desplaçament químic del protó H-2' coincidia amb el de $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6$ a 1 equivalent d'AcO⁻ afegit ($\mathbf{12a}\cdot\mathbf{1PF}_6\cdot\mathbf{1AcO}$), i en afegir el tercer equivalent d'anió coincidia amb el valor de 2 equivalents d'AcO⁻ afegit sobre $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6$ ($\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2AcO}$) (veure Figura 4.22 i isoterms de complexació Figura 4.23).

Aquest fet ens indueix a pensar que malgrat que el receptor manté l'associació amb el catió, el primer equivalent d'anió no manté interacció a

través de la corona superior del calix[4]arè, doncs, no interacciona amb l'anell d'imidazoli, i són els següents equivalents els que sí ho fan.

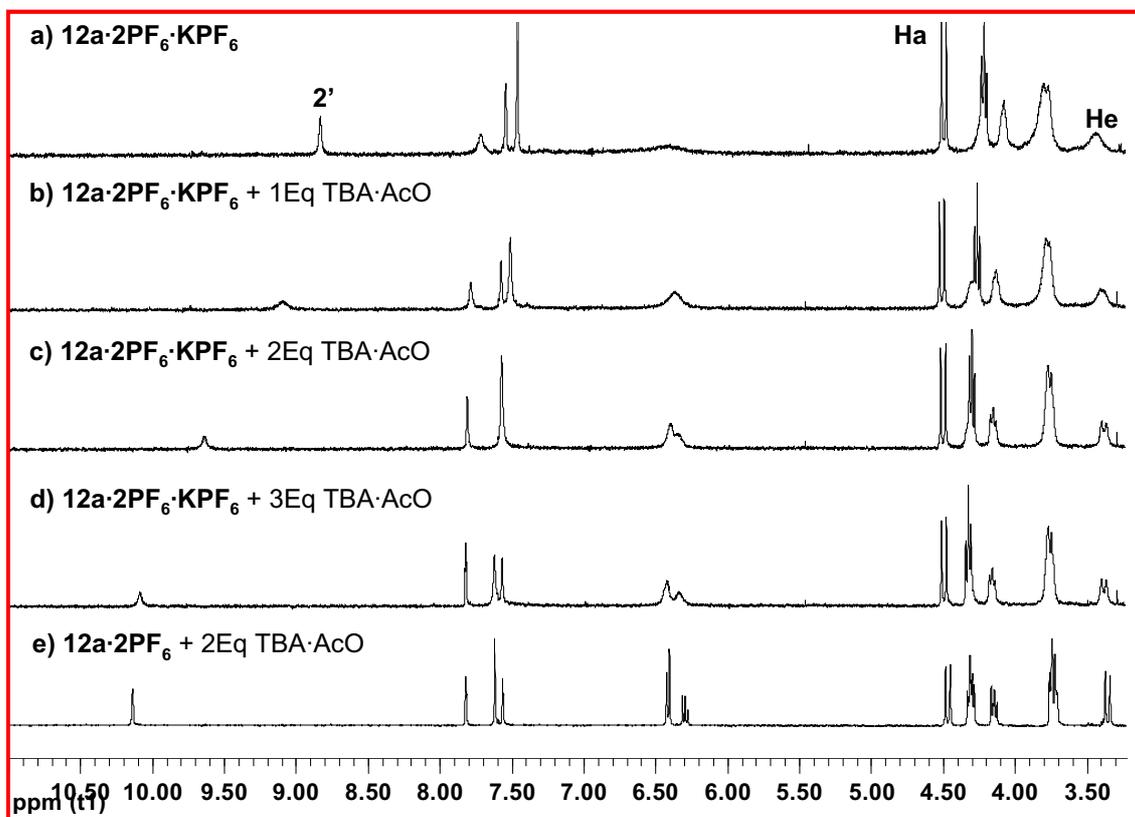


Figura 4.22 Variacions observades en el desplaçament químic de RMN de ¹H (300 MHz) en CNCD₃ a 298 K de **12a·2PF₆·KPF₆** (a) després de l'addició d'1 equiv. (b), 2 equiv. (c) i 3 equiv. (d) de TBA·AcO, respecte **12a·2PF₆** amb 2 equiv. de TBA·AcO (e).

Les diferències entre el comportament del receptor sense K⁺ (**12a·2PF₆**) i el receptor amb el catió complexat es veuen reflectides en les isoterms de complexació (veure Figura 4.23). Mentre que els anions Br⁻ i BzO⁻ mantenen corbes molt similars, sobretot a l'inici, al comparar el receptor complexat amb K⁺ (**12a·2PF₆·KPF₆**) amb el receptor lliure **12a·2PF₆**, l'anió AcO⁻ presenta corbes diferents. Així, podem observar que la corba corresponent a **12a·2PF₆·KPF₆** es troba desplaçada presentant un punt d'inflexió a 1 equivalent d'anió addicionat, indicant el canvi de tendència (veure isoterms Figura 4.23).

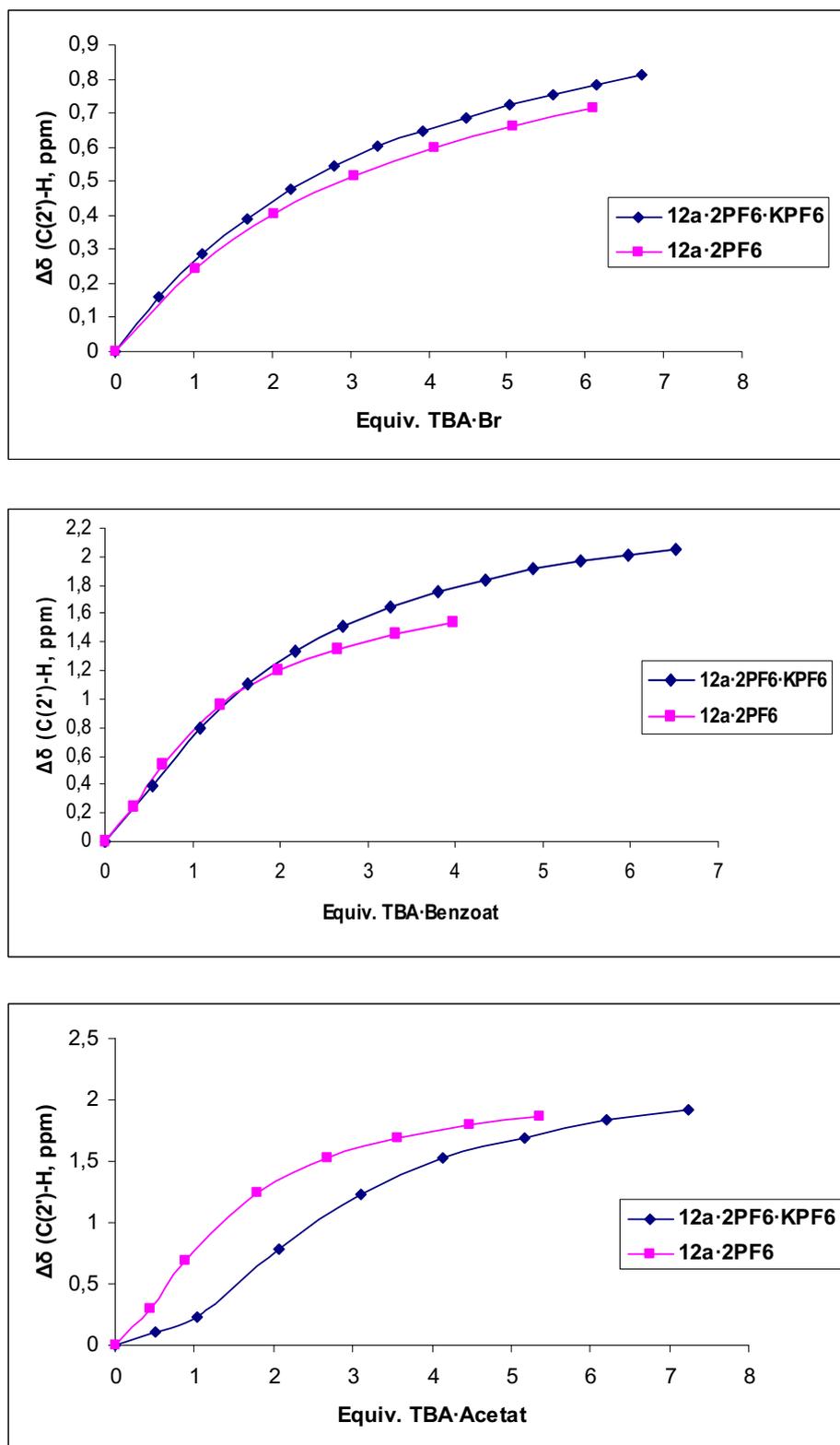


Figura 4.23 Corbes de titració de les sals de bis(imidazoli)-calix[4]arè $12a \cdot 2PF_6 \cdot KPF_6$ i $12a \cdot 2PF_6$ en CNCD_3 .

Així, s'establí l'estequiometria 1:2 pels complexos de Br^- i BzO^- amb $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6\cdot\mathbf{KPF}_6$ mitjançant el mètode del Job Plot (veure Capítol 6) i es procedí amb el càlcul de les corresponents constants d'associació mitjançant el programa WinEQNMR (veure Taula 4.10).

Taula 4.10 Capacitats en el reconeixement molecular del calix[4]arè $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6\cdot\mathbf{KPF}_6$ – Complexes aniònics basats en experiments de RMN de ^1H en CNCD_3 . Comparació respecte valors de K_{ass} de $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6$.

Anió	$\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6\cdot\mathbf{KPF}_6$			$\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6$	
	K_{ass} (M^{-1})	$\Delta\delta_1$ (ppm)	$\Delta\delta_2$ (ppm)	ΔG° (KJ) ^[b]	K_{ass} (M^{-1})
Br^-	K_1 6964	+0.29	+0.48	23.3	K_1 6564
	K_2 110				K_2 114
BzO^-	K_1 5513	+0.79	+1.33	22.7	K_1 3651
	K_2 265				K_2 422

[a] A 298 K. Els valors de $\Delta\delta$ (ppm) corresponen a la variació del desplaçament químic de la senyal dels protons C(2')-H dels anells d'imidazoli induïda per l'addició d'1 equivalent ($\Delta\delta_1$) i 2 equivalents ($\Delta\delta_2$) de la sal de tetrabutilamoní seleccionada ($\text{TBA}\cdot\text{X}$ o $\text{TBA}_2\cdot\text{X}$). Error estimat en el càlcul de la constant d'associació $\leq 10\%$. [b] Calculat a partir de la K_1 .

Els valors calculats de K_{ass} ratificaren els resultats qualitius observats en l'estudi comparatiu de les dades espectroscòpiques. En concordança, per l'anió Br^- el receptor associat a K^+ manté els valors de K_1 i K_2 , respecte el receptor lliure $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2PF}_6$, el que indica que el receptor manté una associació amb el parell iònic, si bé, aquesta no indueix cap efecte de cooperació.

Per altra part, amb l'anió BzO^- s'observà un efecte de cooperació positiu, degut a l'associació del parell iònic que es quantifica amb l'increment de la constant d'associació de primer ordre (K_1).

Finalment, cal assenyalar que malgrat els esforços no s'ha aconseguit obtenir cristalls de qualitat suficient per a la realització de l'estudi de difracció de Raigs X de $\mathbf{12a}\cdot\mathbf{2BzO}\cdot\mathbf{KPF}_6$ que ens proporcionés la informació estructural necessària per confirmar aquesta associació.

4.3 BALANÇ DE RESULTATS

- S'ha avaluat la capacitat com a receptors d'anions dels sistemes dicatiònics de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a**·**2PF₆** i **11b**·**2PF₆** mitjançant el mètode de tritacions per RMN ¹H en CD₃CN i DMSO-*d*₆ i s'han calculat les *K*_{ass} dels complexos observats. El dicatió de bis(*N*-butilimidazoli) **11a** presenta reconeixement per anions de tipus carboxilat (AcO⁻ < BzO⁻) així com per halogenurs (Cl⁻ i Br⁻) en CD₃CN amb una estequiometria 1:1 i *K*_{ass} de l'ordre de 10² M⁻¹, mentre que en DMSO-*d*₆ esdevé 1:2 degut a la competició amb el dissolvent. Altrament, la presència d'un grup isopropil (**11b**) dificulta la interacció entre les unitats d'imidazoli i l'anió.
- Amb el receptor ditòpic de bis(imidazoli)-calix[4]arè-crown-5 **12a** ha estat estudiada la capacitat de reconeixement d'anions a la *corona superior*, de reconeixement de cations a la *corona inferior*, i d'ambdues espècies iòniques alhora.
- *Anions*: Les interaccions més fortes es presenten amb el anions carboxilat (AcO⁻ < BzO⁻) establint-se complexos d'estequiometria 1:2 tant en CD₃CN com en DMSO-*d*₆, junt amb els halogenurs (Cl⁻ i Br⁻).
- *Cations*: S'observà que el catió K⁺ és l'únic que interacciona amb la cadena de polietilenglicol de la *corona inferior*.
- *Parell iònic*: S'ha estudiat el comportament del receptor complexat amb K⁺ (**12a**·**2PF₆**·**KPF₆**) en CD₃CN en front dels anions que havien mostrat afinitat per les unitats d'imidazoli de la *corona superior*. Només BzO⁻ i Br⁻ mantenen les propietats, establint complexos d'estequiometria 1:2, augmentant el valor de la constant d'associació en el reconeixement de BzO⁻ el que indica una cooperació per part del catió.

CAPÍTOL 5

BESCANVI D'ANIONS EN ESTRUCTURES BASADES EN SALS D'IMIDAZOLI

5. BESCANVI D'ANIONS EN ESTRUCTURES BASADES EN SALS D'IMIDAZOLI

En la darrera part de la Memòria ens proposàrem posar a punt una metodologia senzilla que ens permetés intercanviar de forma quantitativa el contraió de les sals d'imidazoli per anions orgànics i inorgànics. Per dur a terme aquest procés es considerarà la utilització d'una reïna de bescanvi iònic convenientment carregada amb l'anió seleccionat.

5.1. REÏNES DE BESCANVI IÒNIC

El bescanvi iònic és un procés estequiomètric i reversible en el que un ió en dissolució és bescanviat per un altre ió de característiques similars que es troba associat a un grup funcional suportat en una fase sòlida immòbil. Les reïnes de bescanvi iònic (R.B.I.) són polímers orgànics porosos que contenen grups funcionals capaços d'associar-se amb ions. Segons el tipus d'ió associat es classifiquen en àcides (cations) o bàsiques (anions), i dintre de cadascun dels grups existeixen diferents categories segons el grup funcional que contenen.

Així una R.B.I. fortament bàsica conté, unit a la matriu polimèrica, sals amòniques quaternàries associades generalment a anions OH^- (origen del qualificatiu de "fortament bàsica") o Cl^- . A més, segons el tipus de suport polimèric facilitarà el bescanvi en dissolucions aquoses i hidroalcohòliques (Amberlite[®]) i/o en dissolucions orgàniques (Amberlyst[®]).

Si bé és estès l'ús de R.B.I. en el tractament d'aigües i eliminació de substàncies tòxiques de medis aquosos i orgànics, no ha estat fins els darrers anys quan s'ha desenvolupat la seva aplicació en processos orgànics com a reactius suportats, catalitzadors o agents segrestadors.

Cal assenyalar que en el nostre grup de recerca es va desenvolupar un mètode que permet generar anions azolat de manera pràcticament quantitativa per tractament dels azolil derivats corresponents amb una R.B.I. fortament

bàsica (Amberlite® IRA 400 o IRA 401 en forma OH^-) <86CC734> <00THS379>.

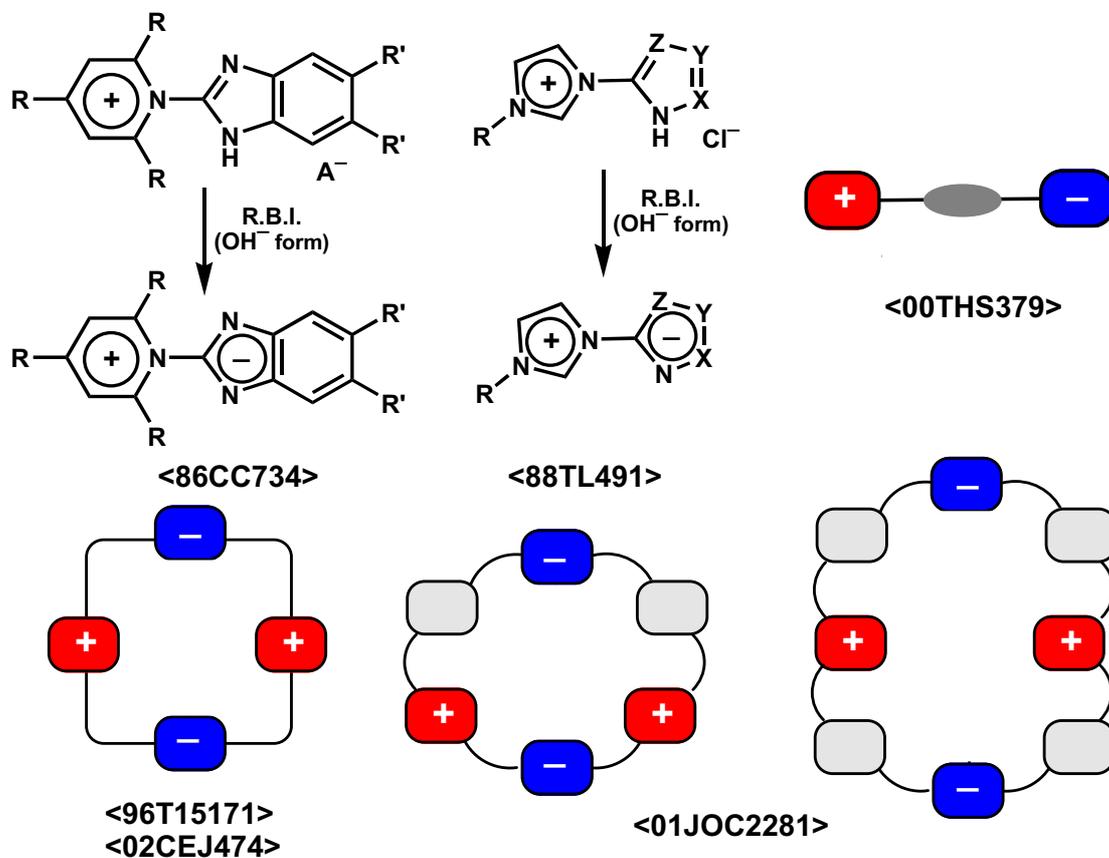


Figura 5.1

En aquest procés es produeix el bescanvi dels anions inorgànics de la sal de partida per anions OH^- , obtenint els hidròxids de sals orgàniques de manera pràcticament quantitativa, que poden evolucionar duent a terme una reacció àcid-base amb la part orgànica de la molècula <00THS379, 07ARK408>, o bé neutralitzar-se amb un altre àcid inorgànic, com per exemple HPF_6 , obtenint així les corresponents sals amb el nou anió <06EJO3988>. Altrament aquesta R.B.I. (forma OH^-) va ser utilitzada com a base en una condensació de tipus Knoevenagel <92JOC4834>.

Malgrat la bondat del mètode, aquest es troba limitat per la solubilitat de les sals d'imidazoli en dissolucions hidroalcohòliques, l'estabilitat del hidròxid d'imidazoli intermedi i a l'acurada neutralització del hidròxid quan es tracta amb un altre àcid.

Aquestes limitacions ens conduïren a investigar un nou procediment que permetés dur a terme el bescanvi directe del anió de les sals d'imidazoli en dissolucions hidroalcohòliques, alcohòliques o orgàniques i que, a més, aquest es produís de forma equimolecular i quantitativa.

5.1.1. PREPARACIÓ DE LA R.B.I. AMB DIFERENTS ANIONS

Per a dur a terme aquest estudi es seleccionà la R.B.I. Amberlyst® A-26 que admet el bescanvi en tot tipus de dissolucions orgàniques i aquoses, i així fer el més extensiva possible la metodologia a tot tipus de sals d'imidazoli, independentment de la seva solubilitat en diferents medis. Aquesta reïna conté en la seva matriu sals d'amoni quaternàries associades amb anions hidròxid (forma OH^-).

Aprofitant el caràcter fortament bàsic ens platejarem 2 mètodes per dur a terme la carrega de la R.B.I. amb diferents anions (veure Figura 5.2).

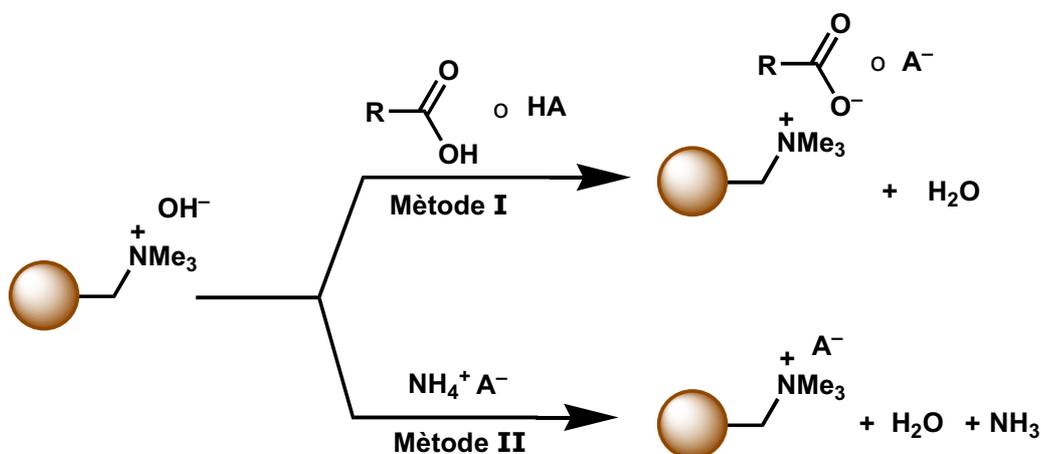


Figura 5.2

Mètode I: Consisteix en fer passar a través de la R.B.I. (forma OH^-) una dissolució a l'1% de l'àcid del qual ens interessa la seva base conjugada. A l'interior de la reïna es produeix la reacció àcid-base de forma que el nou l'anió queda associat a la sal d'amoni quaternària i l'aigua formada és arrossegada pels líquids eluïts. La càrrega completa de la reïna amb el nou anió es controla mitjançant la

mesura del pH dels líquids eluïts, considerant que ha finalitzat quan assoleix el mateix valor que la dissolució àcida utilitzada per la càrrega.

Mètode II: Consisteix en fer passar a través de la R.B.I. (forma OH^-) una dissolució al 1% de la sal amònica amb la que ens interessa bescanviar l'anió. A l'interior de la reïna es produeix el bescanvi i el NH_4OH que es forma és arrossegat pels líquids eluïts. La càrrega completa de la reïna amb el nou anió es controla mitjançant la mesura del pH dels líquids eluïts, considerant que ha finalitzat quan assoleix el mateix valor que la dissolució de la sal amònica utilitzada per la càrrega.

En tots els cassos la càrrega es realitzà amb dissolucions dels àcids o les sals amòniques en H_2O o metanol:aigua (8:2), en funció de la seva solubilitat¹. Seguint aquesta metodologia es dugué a terme la càrrega dels diferents anions, recollits a la Taula 5.1.

Taula 5.1. Relació dels anions carregats en l'Amberlyst® A-26 en funció del mètode de càrrega utilitzat.

Anió	Mètode I A-H	Mètode II A ⁻ NH ₄ ⁺	Anió	Mètode I A-H	Mètode II A ⁻ NH ₄ ⁺
AcO ⁻	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	F ⁻	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BzO ⁻	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cl ⁻	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
(S)-Lactat ⁻	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I ⁻	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MeSO ₃ ⁻	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PF ₆ ⁻	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bu ₂ PO ₄ ⁻	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H ₂ PO ₄ ⁻	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LaurilSO ₄ ⁻	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	HSO ₄ ⁻	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Oxalat ⁼	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Malonat ⁼	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Succinat ⁼	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Fumarat ⁼	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Citrat ³⁻	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			

¹ Cal assenyalar que la R.B.I. Amberlyst® A-26 (forma OH^-) es comercialitza humida, pel que abans de procedir a la càrrega és necessari rentar amb aigua, augmentant progressivament la proporció de metanol fins arribar a la proporció equivalent a la de la dissolució que conté l'àcid o la sal amònica. L'escalfament que es produeix quan es fa el canvi bruscat deteriora la reïna.

Seguint el *Mètode I* es carregaren fàcilment els oxoanions procedents d'àcid orgànics (RCO_2^- , RSO_3^- , R_2PO_4^-), mentre que pels anions procedents d'àcids inorgànics resultà més convenient el *Mètode II*. Cal indicar que l'augment de temperatura perjudica l'estabilitat de la reïna que es desnaturalitza proporcionant productes de degradació. Aquest fet limita l'ús del *Mètode I* en àcids amb un pKa baix que condueixin a reaccions àcid-base molt exotèrmiques com es el cas de la majoria d'àcids inorgànics.

Altrament, es volgué comprovar que ambdós mètodes són efectius de manera que s'elegiren els anions AcO^- i Cl^- per comprovar que la càrrega es podia dur a terme tant a partir del àcid com de la seva corresponent sal amònica.

Dintre de l'amplia gama d'anions susceptibles d'ésser carregats es seleccionaren oxoanions orgànics monovalents, incloent l'anió (S)-lactat com a exemple de compost amb activitat òptica, així com anions inorgànics monovalents com halogenurs, PF_6^- , H_2PO_4^- , i HSO_4^- . A més, s'estengué a anions dicarboxilat a fi de comprovar si era possible el bescanvi per anions bivalents, així com a l'anió citrat³⁻ com a exemple d'anió trivalent.

D'aquests anions, només el laurilsulfat⁻, no proporcionà una bona càrrega degut a la formació d'escumes, tant en la dissolució inicial, com a l'interior de la reïna, al qual cosa dificultà la seva valoració.

A mode de prova s'intentà igualment la càrrega de l'anió Cl^- en forma de NaCl, pensant en ampliar el procediment a altres anions dels que no disposàvem de la seva corresponent sal amònica com per exemple NTf_2^- . En aquest procés no s'aconseguí la càrrega de la reïna i aquest fet es podria explicar donat que si es produeix el bescanvi OH^- per Cl^- es formarà NaOH que es precisament la base usada per regenerar la R.B.I. en forma OH^- .

Finalment indicar que amb els anions PF_6^- i citrat³⁻, que posteriorment presentaren problemes en el bescanvi, ens replantejarem el mètode de càrrega de la reïna assumint que potser el mètode seleccionat inicialment no era el més adient.

5.2. LÍQUIDS IÒNICS: SELECCIÓ DEL ANIÓ MITJANÇANT L'ÚS DE R.B.I.

A fi d'avaluar la capacitat de bescanvi d'anions que acompanyen a les sals d'imidazoli, ens plantejarem inicialment estudiar el procés amb molècules senzilles com són les sals de dialquilimidazoli de baix punt de fusió conegudes com a líquids iònics.

Per definició, un líquid iònic (*ILs*) és un compost pur format per anions i cations amb un punt de fusió inferior a 100 °C. A més es té en compte aquells que són líquids a 25 °C anomenats líquids iònics a temperatura ambient (*RTILs*). Aquest tipus de composts han despertat un gran interès en els darrers anys [3MI1][3CEJ2938][7ACR1182][8AG(E)654], especialment a nivell industrial [8CSR123] per les seves propietats com a dissolvents no volàtils, no inflamables i reciclables que proporcionen processos nets i per tant afavoreixen l'anomenada "química verda" essent considerats com a "green solvents" dintre del ús de recursos renovables [7EJO1049].

Els líquids iònics han estat utilitzats en una àmplia gama de reaccions orgàniques proporcionant la possibilitat del control de la distribució del producte, millores en la reactivitat i la recuperació dels productes, immobilització de catalitzadors, etc [3MI1]. Tanmateix s'ha demostrat la seva participació activa en alguns processos no només com a dissolvent, el que els hi proporciona un interès addicional [6ACR897] alhora que caldrà tenir en compte la possibilitat que proporcionin productes no desitjats [7T2363].

Majoritàriament els líquids iònics a temperatura ambient estan formats per un catió orgànic gran, combinat amb un anió orgànic o inorgànic, essent les sals de *N,N'*-dialquilimidazoli una de las famílies més significatives. A la Figura 5.2 es troben representats tres dels exemples més representatius d'aquesta família com són el cations de *N,N'*-dibutilimidazoli (**bbim**), *N*-butil-*N'*-metilimidazoli (**bmim**) i *N,N'*-dimetilimidazoli (**mmim**)².

² La nomenclatura **bbim**, **bmim** i **mmim** és la manera abreujada acceptada per nombrar aquests cations d'imidazoli, i serà la que s'utilitzarà a partir d'aquest punt de la tesi.

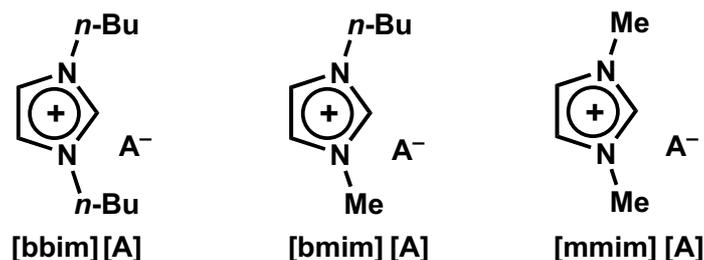


Figura 5.3.

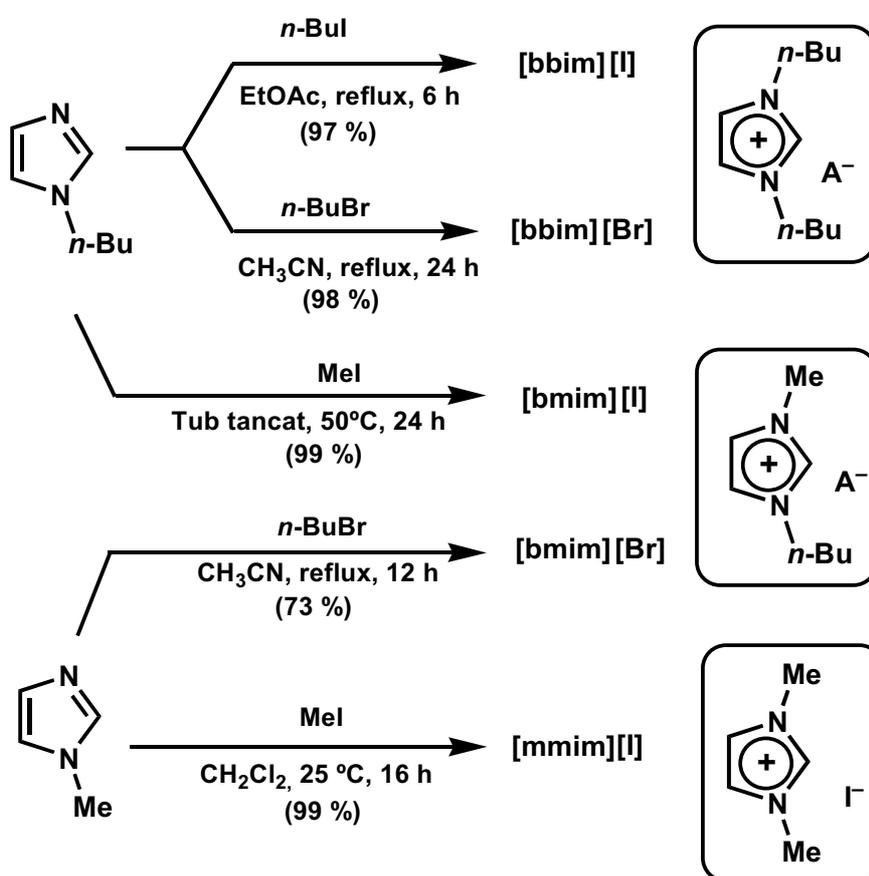
Les propietats dels líquids iònics a temperatura ambient i el seu efecte en processos catalítics venen determinades de forma significativa per la naturalesa del anió més que del catió [07T2363](#)<[07EJO2825](#)><[08AG\(E\)654](#)>. És per aquest motiu que la selecció de l'anió adquireix gran importància en plantejar el tipus d'aplicació que es vol donar al líquid iònic. Cal tenir en compte que els cations imidazoli presenten protons relativament àcids pel que la basicitat, geometria i polaritzabilitat de l'anió juga un paper crucial en la formació del parell iònic [07JOC7790](#)<[08NJC392](#)>, a més d'influir en la constant dielèctrica del líquid iònic.

Així, anions que interaccionen dèbilment amb el catió imidazoli com són BF_4^- , PF_6^- , OTf^- o NTf_2^- , proporcionen líquids iònics que actuen només com a dissolvents, mentre que anions que augmenten l'acidesa del protó C(2)-H del anell d'imidazoli com són F^- , Cl^- , Br^- , H_2PO_4^- o anions carboxilat (R-CO_2^-) proporcionen líquids iònics que poden afavorir processos catalítics o inclús aportar un dels components en forma d'anió [07T2363](#).

En referència al bescanvi d'anions de líquids iònics es descriu a la literatura el tractament de les sals d'imidazoli amb sals de plata en el sí de metanol o metanol-aquós. Aquest mètode és eficient però es troba limitat pel cost de les sals de plata així com per la formació de gran quantitat de producte de precipitació. També, es descriuen altres intercanvis en casos concrets i amb resultats variables per problemes de purificació i continua essent un objectiu l'obtenció de reaccions de bescanvi d'anions en que s'obtingui el líquid iònic esperat sense contaminants. Sorprenentment, no hi ha pràcticament exemples en que s'utilitzin reïnes de bescanvi iònic (R.B.I.) en la preparació de líquids iònics [03MI1](#)<[05JA2398](#)><[05S2473](#)>.

En aquest context ens plantejarem estudiar un mètode senzill que ens permetés bescanviar de forma quantitativa el contraió dels cations *N,N'*-dibutilimidazoli (**bbim**), *N*-butil-*N'*-metilimidazoli (**bmim**) i *N,N'*-dimetilimidazoli (**mmim**) (veure Figura 5.2) mitjançant la utilització de una reïna de bescanvi iònic convenientment carregada amb l'aníó seleccionat.

Inicialment es prepararen les sals de *N,N'*-dialquilimidazoli en base a l'experiència del nostre grup de recerca i modulant processos descrits a la literatura accessible. El mètode seleccionat va ser el de la quaternització de l'*N*-alquilimidazole amb un haloalcà, obtenint les sals d'imidazoli corresponents amb excel·lents rendiments.



Esquema 5.1

Així, es preparà el **[bbim][I]** i el **[bmim][I]** per quaternització del *N*-butylimidazole amb 1-iodobutà <93TH141> o iodometà respectivament³, i

³ A la literatura oberta la preparació del **[bmim][I]** es descriu mitjançant la quaternització del *N*-metilimidazole amb iodobutà.

seguint el mateix procediment s'obtingué el **[mmim][I]** a partir del *N*-metilimidazole. Per altra part, es prepararen el **[bbim][Br]** i el **[bmim][Br]** per quaternització amb 1-bromobutà del *N*-butilimidazole i del *N*-metilimidazole respectivament.

Per a dur a terme el bescanvi d'anió es va utilitzar la R.B.I. Amberlyst[®] A-26 carregada convenientment amb diversos anions seguint el procediment descrit en l'apartat anterior (veure apartat 5.1.1, i Capítol 6).

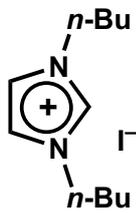
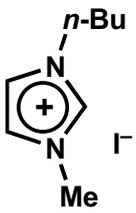
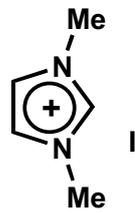
Així, es va fer passar una dissolució entre 50 i 60 mM de la sal d'imidazoli corresponent en un a mescla de metanol i aigua (8:2) a través de la reïna, evaporant a continuació els eluats obtinguts fins a obtenir el residu sec. El percentatge de bescanvi s'estudià per RMN de protó pels anions orgànics, per HPLC de separació iònica amb l'anió F⁻, i experiments de ESI-MS pels anions H₂PO₄⁻ i HSO₄⁻. Els resultats queden recollits a la Taula 5.2.

El bescanvi de l'anió I⁻ per anions orgànics es realitzà sense cap problema tant amb els anions monovalents com divalents. Cal destacar que els parells iònics **[bmim][AcO]** i **[bmim][BzO]** es troben descrits a la literatura amb rendiments del 46 i 61 % respectivament [<07EJO2825>](#) seguint un procés sintètic complex el que confirma, a més de la senzillesa del procés, l'eficiència del protocol.

Malgrat tot, el rendiment no fou quantitatiu en les sals del catió **[mmim]** possiblement perquè queda retingut en part en la reïna i alhora que disminueix la seva solubilitat en dissolvents orgànics i haguera estat necessari al final rentar la reïna amb aigua.

El seguiment del bescanvi tingué lloc per RMN ¹H, que ens permet comparar la integració dels senyals corresponents a l'anió amb els senyals corresponents al catió observant la correcta proporció entre ambdues espècies. A més a més, resulta molt significativa la diferència del desplaçament químic del C(2)-H del anell d'imidazoli on s'aprecia un desapantallament important en substituir l'anió I⁻ per un oxoanió (veure Capítol 4).

Taula 5.2. Assaigs de bescanvi d'anions en líquids iònics mitjançant l'ús de Amberlyst® A-26 convenientment carregada.

Compost	 [bbim] [I]		 [bmim] [I]		 [mmim] [I]	
	Anió	Bescanvi (%)	Rtm. (%)	Bescanvi (%)	Rtm. (%)	Bescanvi (%)
AcO ⁻	100	quant.	100	quant.	100	85
BzO ⁻	100	quant.	100	quant.	100	87
(S)-Lactat ⁻	100	quant.	100	quant.	100	88
MeSO ₃ ⁻	100	quant.	100	quant.	100	81
Bu ₂ PO ₄ ⁻	100	quant.	100	90	100	quant.
Malonat ⁻	100	quant.	100	quant.	100	84
Succinat ⁻	100	quant.	100	quant.	100	quant.
Fumarat ⁻	100	quant.	100	90	100	quant.
F ⁻	100 ^[a,b]	quant.	100 ^[a,b]	82		
Cl ⁻	100	quant.				
PF ₆ ⁻	0	—				
H ₂ PO ₄ ⁻	50 ^[c]		65 ^[c]			
HSO ₄ ⁻	50 ^[c]		65 ^[c]			

[a] Bescanvi realitzat amb [imidazoli][Br]. [b] Observat per HPLC de separació iònica. [c] Observat per ESI(-)-MS.

És a destacar el bescanvi per l'anió (S)-lactat que permet obtenir un líquid iònic amb un anió quiral <99GC23>, el que obre la porta a altres anions quirals que puguin proporcionar dissolvents que afavoreixin processos d'inducció asimètrica <05S2473>.

Tanmateix, cal assenyalar que en alguns assaigs amb anions divalents s'observà l'associació d'un anió per cada catió, el que indica que en el procés de càrrega sí es produí la formació del dianió. D'altra banda quan s'assajà el bescanvi del [bbim][I] per l'anió citrat, tan amb una reina carregada amb àcid cítric (*mètode I*) com amb una reina carregada amb citrat amònic (*mètode II*),

s'obtingueren barreges d'anió i cations que en cap ocasió corresponien a la proporció 1:3.

Pel que fa referència als anions inorgànics, l'anàlisi del bescanvi per anions F^- es realitzà utilitzant l'HPLC de separació iònica. Aquesta tècnica ens permet observar la presència d'anions F^- , Cl^- i Br^- , però no dels anions I^- , per la qual cosa el bescanvi es dugué a terme a partir del **[bbim][Br]** i del **[bmim][Br]**.

Per altra part, el bescanvi de l'anió I^- per Cl^- mitjançant el *mètode II* tingué lloc sense dificultat obtenint un espectre de RMN 1H totalment equivalent al del bescanvi obtingut amb una reïna comercial en forma Cl^{-4} .

El bescanvi I^- per l'anió $H_2PO_4^-$ o bé HSO_4^- s'estudia amb el **[bbim][I]** i el **[bmim][I]**. Ambdós anions s'analitzaren mitjançant espectrometria de masses utilitzant la tècnica de electroesprai en mode negatiu [ESI(-)-MS], observant la presència d'un pic de m/z 96.963 corresponent a l'anió $H_2PO_4^-$ o bé dos pics de m/z 96.963 i 98.959 (proporció relativa 100:5) corresponent a l'anió HSO_4^- , junt amb un altre pic de m/z 126.909 corresponent a l'anió I^- la qual cosa ens indicà que el bescanvi no fou complet. El percentatge del bescanvi fou calculat en base a la intensitat relativa dels senyals.

De forma paral·lela s'intentà dur a terme el bescanvi de l'anió I^- per l'anió PF_6^- amb el **[bbim][I]** sense aconseguir-ho. Es varen assajar en reïnes carregades segons els *mètode I* o *II*, i només s'assoliren bescanvis parcials no quantificables per RMN 1H donat que el desplaçament químic del C(2)-H de l'anell d'imidazoli té un valor intermedi entre **[bbim][I]** i **[bbim][PF₆]**. La preparació del **[bbim][PF₆]** pot realitzar-se seguint el procediment desenvolupat per el nostre grup <06EJO3988> consistent en el tractament amb una R.B.I. (forma OH^-) i posterior recollida dels líquids eluïts en una dissolució acidulada amb HPF_6 , pel que no s'assajà l'ús de R.B.I. (forma PF_6^-) en altres líquids iònics.

Un dels aspectes que ens plantejarem alhora de seleccionar la reïna va ser la possibilitat d'utilitzar altres dissolvents per dur a terme el bescanvi. En

⁴ Amberlite® IRA-400 (forma de Cl^-).

aquest sentit es realitzaren assaigs de bescanvi d'una dissolució de **[bmim][I]** en acetonitril en una reïna carregada amb anió BzO^- o amb el dianió malonat⁻ obtenint els mateixos resultats que amb la dissolució hidroalcohòlica el que ens confirmà la utilitat del procediment en altres dissolvents orgànics.

Una altra qüestió d'interès és la valoració de la capacitat de bescanvi de la reïna des d'un punt de vista quantitatiu. Per a dur a terme aquest estudi es va mesurar 3 cm^3 (aproximadament 2.5 g) de reïna comercial humida i es va carregar amb 25 mL d'una mescla de la dissolució metanòlica a l'1 % en àcid benzoic amb H_2O destil·lada en la proporció 8:2 (1.88 mmol). Seguidament es feu passar una dissolució 50.8 mM de **[bmim][I]** en metanol a través de la reïna i periòdicament es bescanviaren alíquotes de les que, després d'evaporar a sequedat, s'enregistrà l'espectre de RMN ^1H . D'aquesta manera es pogué comprovar que el bescanvi era del 100 % quan havien passat 32 mL (1.62 mmol) de la dissolució de **[bmim][I]**⁵. Aquest fet ens indicà que aquest bescanvi en concret té lloc de forma quantitativa fins a esgotar l'anió BzO^- .

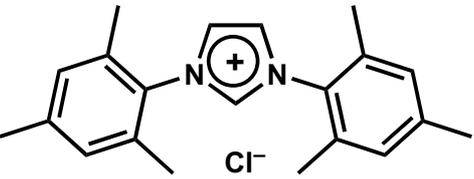
⁵ A la següent alíquota, en la que s'havien superat els 1.88 mmol s'observà la presència d'ambdós anions (BzO^- i I^-).

5.3 APLICACIÓ DE REÏNES DE BESCANVI IÒNIC EN ALTRES SISTEMES CATIÒNICS I DICATIÒNICS BASATS EN SALS D'IMIDAZOLI.

En una segona fase del treball ens plantejarem estendre el procediment del bescanvi d'anions a altres sistemes catiònics i dicatiònics basats en sals d'imidazoli.

Inicialment es seleccionà el clorur de *N,N'*-dimesitilimidazoli **[IMes][Cl]** que presenta impediment estèric al voltant del catió i del que a més es coneguda l'elevada acidesa del C(2)-H de l'anell d'imidazoli i que en un medi bàsic adient pot formar carbens estables <99JA9889> (veure Capítol 3). Amb aquest compost es dugueren a terme diferents bescanvis de l'aníó Cl⁻. Així es va fer passar una dissolució 50 mM del **[IMes][Cl]** en metanol a través de la reïna, evaporant a continuació els eluats obtinguts fins a obtenir el residu sec. Els resultats obtinguts es recullen a la Taula 5.3.

Taula 5.3 Assaigs de bescanvi d'anions en el catió *N,N'*-dimesitilimidazoli mitjançant l'ús de Amberlyst[®] A-26 convenientment carregada.

Compost		 [IMes] [Cl]			
Anió	Bescanvi (%)	Rtm. (%)	Anió	Bescanvi (%)	Rtm. (%)
AcO ⁻	100	quant.	Malonat ⁻	100	99
BzO ⁻	100	95	Succinat ⁻	100	93
(S)-Lactat ⁻	100	85	Fumarat ⁻	100	77
MeSO ₃ ⁻	100	86	F ⁻	100 ^[a]	85
Bu ₂ PO ₄ ⁻	100	81			

[a] Observat per HPLC de separació iònica

El catió de *N,N'*-dimesitilimidazoli va mostrar una gran facilitat en el bescanvi per oxoanions orgànics, si bé, els rendiments no foren quantitius possiblement per una qüestió de solubilitat del parell iònic obtingut i tan sols en

el bescanvi per l'anió fumarat s'observà la formació de productes de descomposició.

Cal destacar el bescanvi per l'anió F^- resultà del 100 % equiparant el percentatge de bescanvi obtingut anteriorment amb els líquids iònics.

Un cop analitzats els sistemes monocatiònics, es procedí a examinar el comportament de sistemes dicatiònics, seleccionant com a exemples la sal de bis(imidazoli) **30·2Cl** <07JCS(D)2696> i el bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a·2Br**.

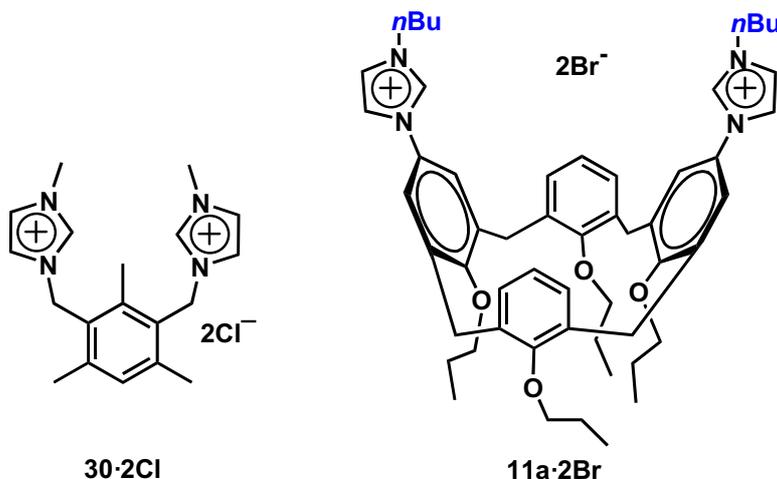


Figura 5.4

Els primers assaigs es realitzaren amb diclorur **30·2Cl** donat que en disposàvem de suficient quantitat per dur a terme el bescanvi amb nombrosos anions. Així es va fer passar una dissolució 43 mM de la sal de bis(imidazoli) **30·2Cl** en metanol a través de la reïna convenientment carregada amb l'anió a bescanviar, evaporant a continuació els eluats obtinguts fins a obtenir el residu sec. Els resultats es troben recollits a la Taula 5.4.

D'igual manera que amb els sistemes monocatiònics s'observà el bescanvi complet entre l'anió Cl^- i els diferents oxoanions orgànics mostrant la proporció catió:anió 1:2 per anions monovalents i 1:1 per anions divalents.

Per altra part quan s'analitzà el bescanvi Cl^- per F^- observant, per HPLC de separació iònica, que aquest s'havia produït en un 50 %.

Taula 5.4 Assaigs de bescanvi d'anions en els sistemes dicatiònics **30·2Cl** i **11a·2Br** mitjançant l'ús de Amberlyst® A-26 convenientment carregada.

Compost Anió	30·2Cl		11a·2Br	
	Bescanvi (%)	Rtm. (%)	Bescanvi (%)	Rtm. (%)
AcO ⁻	100	quant.	100	74
BzO ⁻	100	quant.	100	88
(S)-Lactat ⁻	100	94	100	83
MeSO ₃ ⁻	100	80	100	86
Bu ₂ PO ₄ ⁻	100	85	–	–
Malonat ⁻	100	76	50	84 ^[c]
Succinat ⁻	100	quant.	–	–
Fumarat ⁻	100	quant.	–	–
F ⁻	50 ^[a]	–	–	–
H ₂ PO ₄ ⁻	Parcial ^[b]	–	–	–
HSO ₄ ⁻	Parcial ^[b]	–	–	–

[a] Observat per HPLC de separació iònica. [b] No s'ha pogut quantificar. [c] **[11a][HOOC-CH₂-COO]**.

Respecte el bescanvi Cl⁻ per l'anió H₂PO₄⁻ o bé HSO₄⁻ s'estudià per Espectrometria de masses utilitzant la tècnica de l'electrosprai tant en mode negatiu com en positiu. Per limitacions de l'aparell no és possible observar per ESI(-)-MS fragments de m/z inferior a 50 pel que no era possible observar la presència de l'anió Cl⁻. Tanmateix, en tractar-se de compostos dicatiònics la tècnica ESI(+)-MS ens podia permetre observar fragments corresponents a l'associació d'un dicatió amb un anió.

En el bescanvi per HSO₄⁻ s'observà per ESI(-)-MS, la presència de dos pics de m/z 96.963 i 98.959 (proporció relativa 100:5) corresponent a l'anió, i per ESI(+)-MS (0 i 215 V) s'observaren els dos senyals corresponents a l'associació del dicatió amb cadascun dels possibles anions (Cl⁻ i HSO₄⁻). Així, apareix el senyal a m/z= 345.202 corresponent al fragment **[M+Cl]⁺** i el senyal m/z= 407.167 corresponent al fragment **[M+HSO₄]⁺** considerant M com la massa del dicatió. En aquest cas no fou possible quantificar el percentatge de

bescanvi donat que la intensitat del senyal no depèn en aquest cas de l'abundància de l'anió sinó de la força de l'associació entre dicatió i anió.

Altrament, en el bescanvi de Cl^- per H_2PO_4^- s'observà per ESI(+)-MS (0 i 215 V) la presència del senyal a $m/z = 345.206$ corresponent al fragment $[\text{M}+\text{Cl}]^+$ i el senyal $m/z = 407.190$ corresponent al fragment $[\text{M}+\text{H}_2\text{PO}_4]^+$ indicant-nos que el bescanvi havia estat parcial. D'altra banda, la tècnica per ESI(-)-MS (175 V) ens permeté observar, a part del anió H_2PO_4^- ($m/z = 96.966$), les associacions del dicatió amb tres anions: $m/z = 417.121$ $[\text{M}+3\text{Cl}]^-$; $m/z = 477.124$ $[\text{M}+2\text{Cl}+\text{H}_2\text{PO}_4]^-$; $m/z = 539.125$ $[\text{M}+\text{Cl}+2\text{H}_2\text{PO}_4]^-$; $m/z = 601.124$ $[\text{M}+3\text{H}_2\text{PO}_4]^-$.

L'estudi del bescanvi del dibromur de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a·2Br** es veié limitat per la quantitat de dicatió necessària per dur a terme els diferents assaigs. Així, s'assajà el bescanvi de Br^- per AcO^- , BzO^- , (S)-lactat $^-$, MeSO_3^- i Malonat $^-$, utilitzant una dissolució 6.7 mM en metanol. Es comprovà que el bescanvi era del 100 %, si bé els rendiments eren inferiors a altres sals d'imidazoli. A més, si bé, la proporció d'anió malonat $^-$ respecte el dicatió era 1:1, els valors de δ (C(2')-H d'imidazoli) mostraren que només hi havia un anió carboxilat per cada unitat de malonat $[\text{11a}][\text{HOOC-CH}_2\text{-COO}]^6$.

Tenint en compte que podia tractar-se d'un problema de solubilitat, queda pendent el bescanvi d'una dissolució d'**11a·2Br** en acetonitril, per preparar **11a·Malonat** .

⁶ Confirmat per comparació amb la titració de **11a·2PF₆** amb TBA₂·Malonat en CNCD₃.

5.4 BALANÇ DE RESULTATS

- S'han desenvolupat dos mètodes que permeten preparar la reïna de bescanvi iònic Amberlyst[®] A-26 amb diversos anions, tant de caràcter orgànic com inorgànic. En general, el mètode més eficient per la càrrega d'anions orgànics fou a partir del corresponent àcid, mentre que per la càrrega d'anions inorgànics resultà més convenient l'ús de sals amòniques.
- S'ha dut a terme el bescanvi d'anions amb els líquids iònics **[bbim][I]**, **[bmim][I]** i **[mmim][I]**, obtenint bescanvis quantitius amb oxoanions orgànics [RCO_2^- , RSO_3^- , R_2PO_4^- , $\text{R}(\text{CO}_2)_2^-$], F^- i Cl^- . Tanmateix, el bescanvi per HSO_4^- , H_2PO_4^- fou parcial i no s'obtingué el bescanvi per PF_6^- . Cal destacar el bescanvi amb l'anió (S)-lactat permet obtenir líquids iònics amb l'anió quiral podent proporcionar dissolvents que afavoreixin processos d'inducció asimètrica.
- S'ha estudiat el bescanvi amb la sal d'imidazoli **[IMes][Cl]** coneguda per la seva facilitat a formar carbens en medi bàsic i s'ha ampliat l'estudi als sistemes dicatònics **30-2Cl** i **11a-2Br**. En tots els casos assajats s'han obtingut bescanvis quantitius amb oxoanions orgànics.
- L'estudi de l'ús de dissolucions no hidroalcohòliques per dur a terme el bescanvi, així com el bescanvi d'anions en altres sistemes catiònics queda fora de l'abast de la present Memòria.

CAPÍTOL 6

EXPERIMENTAL SECTION

6. EXPERIMENTAL SECTION

6.1 GENERAL CONSIDERATIONS

General Methods. Melting points are determined with open capillary tubes on CTP-MP 300 hot-plate apparatus with ASTM 2C thermometer.

^1H NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz) and Mercury 400 (400 MHz) spectrometers with TMS as internal reference and at 298 K. ^1H RMN chemical shifts were expressed and referenced in ppm (δ) relative to the central peak of deuterium oxide (4.63 ppm), acetonitrile- d_3 (1.94 ppm), methanol- d_4 (3.40 ppm) or DMSO- d_6 (2.49 ppm) and TMS for chloroform- d (7.26 ppm). On assignment of the bands we employ the next abbreviations: (s) for singlet, (d) for doublets, (t) triplets, (m) for multiplets and (b.b) for broad bands. ^{13}C RMN spectra were recorded on Varian Gemini 200 (50.3 MHz), Varian Gemini 300 (75.3 MHz) and Mercury 400 (100.6 MHz) spectrometers at 298 K. ^{13}C NMR chemical shifts were expressed and referenced in ppm (δ) relative to the central peak of acetonitrile- d_3 (1.79 and 118.26 ppm), DMSO- d_6 (39.7 ppm) or chloroform- d (77.0 ppm) unless otherwise stated.

Bidimensional NMR spectra were recorded on a Mercury 400 spectrometer (400 MHz): H-H (NOESY or ROESY) and H-C (HMBC and HSQC).

Mass Spectrometry was recorded on spectrometer *Hewlett-Packard (HP-5989A model)* by the technique of chemical ionization or electronic impact at 70 eV. Positive and negative-ion ESI mass spectrometric analyses were performed at Serveis Científic-Tècnics of Universitat de Barcelona, on a spectrometer *Waters ZQ mass spectrometer from Microsmass Instruments (Manchester, UK)*, under the following experimental conditions: ■ Solvent: $\text{H}_2\text{O}:\text{CNCH}_3$ (1:1, v/v), ■ Source temperature: 100 °C, ■ Focus voltage: 0-40V, ■ Flow rate: 1-10 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, ■ Nebulizer gas: N_2 (60 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$), ■ Drying gas: N_2 (416 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$) and ■ Capillary voltage: 3.5 KV. Spectra were scanned at a rate of 2 s over the mass range m/z 100-1500 and were recorded and processed using the MassLynx

Software, version 4.0 (Micromass). Mass calibration was performed with a 2 mg·mL⁻¹ standard solution of NaI in 2-propanol/H₂O (1:1, v/v).

High resolution mass spectrometric analyses were performed on a LC/MSD-TOF (2006) mass spectrometer with a pumping system HPLC Agilent 1100 from Agilent Technologies at Serveis Científico-Tècnics of Universitat de Barcelona under the following experimental conditions: • Solvent: H₂O:CH₃CN (1:1, v/v) • Gas temperature: 300 °C • Capillary voltage: 4 KV (positive) and 3.5 KV (negative) • Fragmentor: 0 V • Spray gas: N₂ pressure = 15 psi • Drying gas: N₂ flow: 7.0 L·min⁻¹ • Flow rate: 200 µL·min⁻¹. HRMS-ESI calibration was performed with HP-0921 (C₁₈H₁₈O₆N₃P₃F₂₄, Mol.W. 921.24, positive ion *m/z* 922.009798) and Purine (C₅H₄N₄, Mol.W. 120.11, positive ion *m/z* 121.050873) from Agilent Technologies.

Elemental analyses were carried out in an *Eager 200 analyzer* at Serveis Científico-Tècnics of Universitat de Barcelona or in a *Thermo Finnigan Flash EA 1112 SERIES* or *Carlo Erba Instruments EA 1108* at Servei de Microanàlisi of Consell Superior d'investigacions Científiques (CSIC).

X-Ray Crystallographic studies were performed on a MAR345 diffractometer with an image plate detector at Departament de Cristal·lografia, Mineralogia i Dipòsits Minerals of Universitat de Barcelona.

Thin Layer Chromatographic separation was performed on precoated silica gel 60 F₂₅₄ plates (TLC aluminium sheets, 20 x 20 cm, Merck) or aluminium oxide 60 F₂₅₄ plates (TLC plastic sheets, 20 x 20 cm, neutral, Merck). Flash column chromatographic separation was performed on Silica 60 A C.C (SiO₂, SDS, particle size 35-70 µm) or Aluminium Oxide 90 standardized activity II-III (Al₂O₃, Merck, neutral), using UV light (254 nm) as visualizing agent and/or H₂PtCl₂ 3 % aq/KI 10 % aq (1:1) or KMnO₄ ethanolic solution.

To transform the Ion Exchange Resin Amberlite[®] IRA-400 (Aldrich[®]) chloride form (commercially available) to hydroxide form, a column was packed with resin (50 or 75 g) was washed with aqueous 10 % NaOH (ca. 4 L) until it was free of halide ion (AgNO₃-HNO₃ test), and with distilled water until the eluent was no longer alkaline (pH=7) and then stored in distilled water. For using, a column (1.2 cm of diameter) with Ion Exchange Resin Amberlite[®]

IRA-400 (OH⁻ form) until 12 cm of height, was packed and washed with following eluents: distilled H₂O (50 mL), ethanol or methanol 20% (50 mL), ethanol or methanol 50% (50 mL), ethanol or methanol 70% (50 mL), ethanol or methanol 96% (50 mL) according to procedure described in literature <91JOC4223, 92JOC4834>. When it's necessary, pH was measured with *Crison micropH 2001*, using pH electrode for hydroalcoholic solutions.

Materials. All chemicals were purchased from Aldrich[®], Fluka[®] or Acros[®] and used without further purification. Solvents are all reagent grade and used without further purification, unless otherwise stated. All reactions were carried out under anhydrous conditions under an argon atmosphere, unless otherwise stated.

Compounds described in literature were characterized by comparing their ¹H NMR spectra to the previously reported data.

Specific materials used are described in each section.

6.2 SYNTHESIS OF *N*-ARYLAZOLES

Materials

Solvents: Dichloromethane and ethyl acetate were used as received, and DMF (dry with molecular sieves).

Commercially available products: 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene **15a**, 2-bromonaphthalene **15c**, 1-bromonaphthalene **15d**, *N,N'*-dimethylethylenediamine (DMEDA), racemic *trans*-1,2-cyclohexanediamine, imidazole **16**, CuI and Cs₂CO₃.

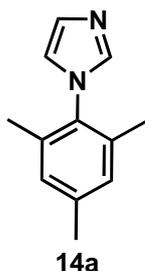
The following products were prepared according to the literature: 1-iodo-2,6-diisopropylbenzene **15b** <00PCT1>.

Compounds described in the literature were characterized by comparing their ¹H NMR spectra to the previously reported data.

6.2.1 GENERAL PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF 14a-d

An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with arylhalide **15a-c** (1 mmol), imidazole **16** (0.082 g, 1.20 mmol), CuI (0.019 g, 0.10 mmol), dry DMF (1 mL), *N,N'*-dimethylethylenediamine (0.041 mL, $d = 0.819$ g/mL, 0.40 mmol) and Cs_2CO_3 (0.68 g, 2.10 mmol), under a stream of argon. The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred magnetically at 170 °C for 48 h. The resulting suspension was cooled to room temperature, and CH_2Cl_2 (20 mL) and NH_4OH (20 mL) were added. The separate layers were washed, and combined organic layers were dried and solvent removed. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtAcO) to afford the pure product.

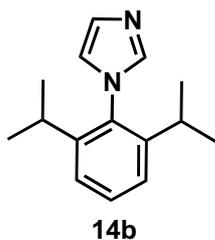
1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1*H*-imidazole 14a: the product was obtained as a



colourless crystalline solid (0.095 g, 50% yield). Mp: 116 – 117 °C.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.99 (s, 6H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 6.90 (s, 1H, Imi), 6.97 (s, 2H, Aryl), 7.24 (s, 1H, Imi) and 7.44 (s, 1H, Imi). The NMR data are in accordance with those reported <03JA113>.

1-(2,6-Diisopropylphenyl)-1*H*-imidazole 14b: the product was obtained as a

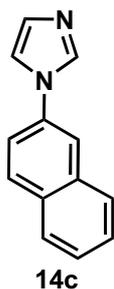


colourless needless solid (0.044 g, 19% yield). Mp: 122 – 123 °C.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, CH_3), 2.30-2.51 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.95 (br s, 1H, Imi), 7.24 (s, 1H, Imi), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Aryl), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz,

1H, Aryl) and 7.51 (br s, 1H, Imi). The NMR data <03JA113> and Mp <03S2661> are in accordance with those reported.

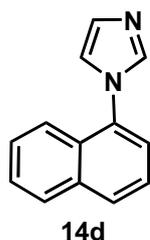
1-(2-Naphthyl)-1*H*-imidazole 14c: the product was obtained as a white solid



(0.156 g, 80% yield). Mp: 122 – 123 °C.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.27 (s, 1H, Imi), 7.42 (br s, 1H, Imi), 7.51-7.59 (m, 3H, Aryl) and 7.83-8.00 (m, 5H, Aryl, Imi). The NMR data and Mp are in accordance with those reported <03JA113>.

1-(1-Naphthyl)-1H-imidazole 14d: the product was obtained as a white solid



(0.122 g, 57% yield). Mp: 72 – 73 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.28 (s, 1H, lmi), 7.32 (s, 1H, lmi), 7.45-7.62 (m, 5H, Aryl) 7.80 (s, 1H, lmi) and 7.95-7.99 (m, 2H, Aryl). The NMR data are in accordance with those reported <03JA113>.

6.3 PREPARATION OF DI(IMIDAZOL-1-YL)-25,26,27,28-TETRAPROPOXY CALIX[4]ARENE DERIVATIVES

Materials

Solvents: Dichloromethane, acetone and diethyl ether and DMF and acetonitrile (dry with molecular sieves) were used as received. Methanol was distilled prior to use. THF (anhydrous with sodium/benzophenone) was distilled prior to use and immediately used.

Commercially available products: 5,11,17,23-Tetrabromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **19**, Calix[4]arene-25,26,27,28-tetraol **18**, imidazole **16**, *N,N*-dimethylethylenediamine (DMEDA), 1-bromobutane, 2-bromopropane, 1-bromodiphenylmethane, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH, *n*-BuLi (1.6 M in hexanes) and CuI.

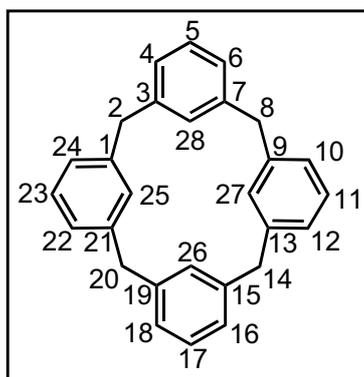
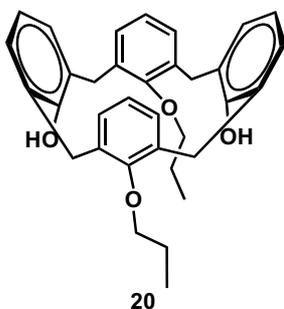


Figure 6.1 Numeration of calixarene scaffold.

6.3.1 SYNTHESIS OF 5,17-DI(IMIDAZOL-1-YL)-25,26,27,28-TETRA PROPOXYCALIX[4]ARENE **9**

The following products were prepared according to the literature: 25,27-dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol **20** <90JOC5639>, 5,17-dibromo-25,27-dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol **21** <96G99> and 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **17** “via A” <01CJC1439> or “via B” <96JOC6651> (See Scheme 2.3, page 28). Compounds described in literature were characterized by comparing their ^1H NMR spectra to the previously reported data.

- **25,27-Dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol **20****

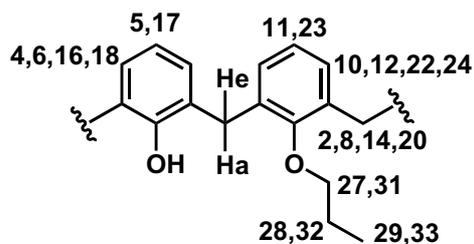


A suspension of calix[4]arene **18** (0.502 g, 1.182 mmol), K_2CO_3 (anhydrous, 0.179 g, 1.295 mmol), and 1-iodopropane (241 μL , $d = 1.745 \text{ g/mL}$, 2.47 mmol) was refluxed in CH_3CN (10 mL) for 32 h. After evaporation of the solvent, the mixture was taken up in CH_2Cl_2 (100 mL) and washed with 1 N HCl (2 x 25 mL) and brine (25 mL).

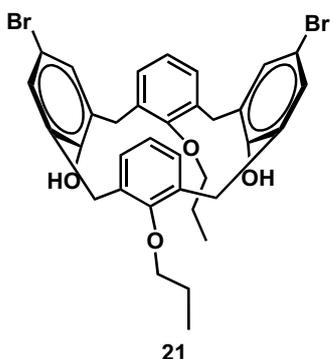
The organic layer was dried with MgSO_4 , and evaporated to afford **20** as a white solid (0.509 g, 85 %). $\text{Mp} > 300 \text{ }^\circ\text{C}$

Lit. <90JOC5639>.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.29 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 6H, $\text{H}_{29,33}$), 2.06 (m, 4H, $\text{H}_{28,32}$), 3.37 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 4H, H_e), 3.98 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 4H, $\text{H}_{27,31}$), 4.32 (d, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 4H, H_a), 6.41 (m, 2H, $\text{H}_{11,23}$), 6.74 (m, 2H, $\text{H}_{5,17}$), 6.91 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H, $\text{H}_{10,12,22,24}$), 7.05 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 4H, $\text{H}_{4,6,16,18}$), 8.3 (s, 2H, OH).



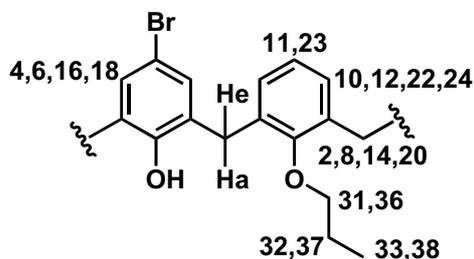
• **5,17-Dibromo-25,27-dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol **21****



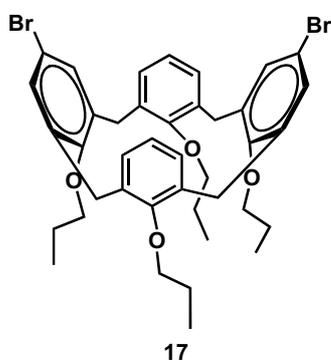
A solution of Br₂ (967 μL, d = 3.11 g/mL, 18.81 mmol) in 40 mL of dry CH₂Cl₂ was added dropwise to a stirred solution of 25,27-dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol **20** (3.83 g, 7.53 mmol) in 140 mL of dry CH₂Cl₂ at room temperature. Then was stirred magnetically for 1h and put in the refrigerator until precipitation occurs. An orange solid was collected by filtration and washed with several portions of CH₂Cl₂, obtaining 5,17-Dibromo-25,27-dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol as white solid **21** (4.348 g, 87 %).

Lit. <96G99> (83%); Mp > 300 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{33,38}), 2.06 (m, 4H, H_{32,37}), 3.32 (d, *J* = 13 Hz, 4H, H_e), 3.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, H_{31,36}), 4.25 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H, H_a), 6.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H_{11,23}), 6.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{10,12,22,24}), 7.16 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 8.36 (s, 2H, OH).



• **5,17-Dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **17****



“*via A*”: A suspension of 5,17-dibromo-25,27-dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol **21** (0.105 g, 0.157 mmol) in dried DMF was heated to 50 °C until dissolution, then was treated with anhydrous NaH 55-65 % (g/v) (0.036 g, 1.5 mmol) during 5h at 50 °C. 1-Iodopropane (72 μL, d = 1.745 g/mL, 0.739 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was kept at 50 °C during 4 days. The reaction mixture was acidified with 50 mL of

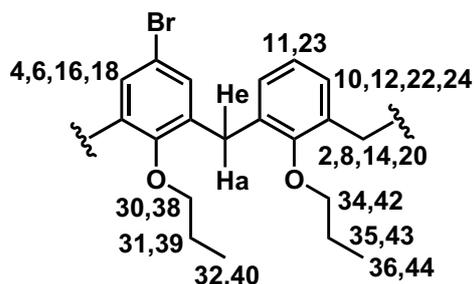
HCl 1N, and then extracted with CH_2Cl_2 , then dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was evaporated obtaining 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene. The white pure product **17** was isolated by crystallization with acetone (0.112 g, 95 %).

Lit. <01CJC1439> (84 %) Mp: 243 – 245 °C.

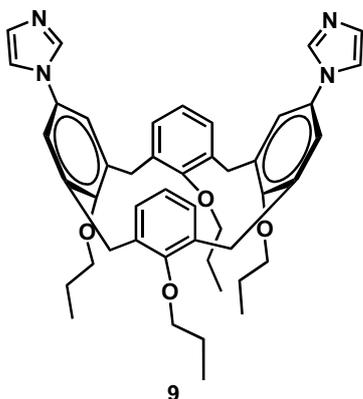
“*via B*”: To a stirred solution of 5,11,17,23-Tetrabromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **19** (1.01 g, 1.1 mmol) in dry THF (25 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi/hexane (1.72 mL, 1.6 M, 2.75 mmol). The yellow solution was stirred at -78 °C for 15 min, quenched with MeOH (25 mL), and stirred for 30 min. The reaction mixture was poured into ice cold 2 M hydrochloric acid (200 mL) and extracted with CHCl_3 (2 x 100 mL). The organic phase was washed with water (100 mL) and dried (Na_2SO_4), and the solvent was removed *in vacuo* to yield 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **17** (0.747 g, 90 %).

Lit. <96JOC6651> (92 %) Mp: 243 – 245 °C.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.97 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{36,44}$), 0.99 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{30,38}$), 2.0-1.8 (m, 8H, $\text{H}_{31,35,39,43}$), 3.10 (d, 4H, $J = 13.4$ Hz, H_e), 3.81 (t, 4H, $J = 7.5$ Hz, H_a), 3.83 (t, 4H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{30,38}$), 4.40 (d, 4H, $J = 13.4$ Hz, $\text{H}_{34,42}$), 6.61 (s, 6H, $\text{H}_{10,11,12,22,23,24}$), 6.74 (s, 4H, $\text{H}_{4,6,16,18}$).



• **5,17-Di(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **9****



An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **17** (0.492 g, 0.656 mmol), imidazole **16** (0.107 g, 1.572 mmols), CuI (0.127 g, 0.667 mmol), Cs₂CO₃ (0.899 g, 2.759 mmol), *N,N'*-dimethylethylenediamine (70 μL, 0.657 mmol) and 2 mL of dry DMF under a stream of argon. The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction

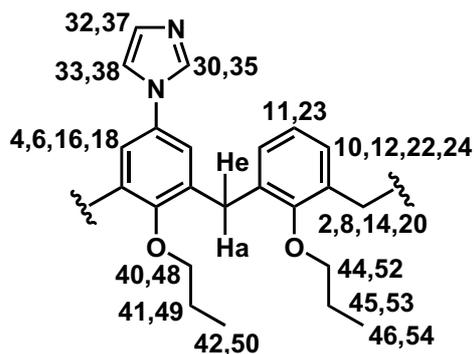
mixture was stirred magnetically at 170 °C for 7 days. The cooled reaction mixture was evaporated to dryness, and the remaining solid was dissolved in 250 mL of Cl₂CH₂ and filtered through a Celite[®] pad. The solvent was removed under vacuum and the yellow solid was washed with acetone to afford pure white product 5,17-di(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **9** (0.422 g, 89 %). Mp: 320-322 °C.

Anal. Calcd for C₄₆H₅₂N₄O₄·½C₃H₆O: C, 75.68; H, 7.35, N, 7.43. Found C, 75.68; H, 7.32, N, 7.265.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, H_{46,54}), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{42,50}), 1.89-2.03 (m, 8H, H_{41,45,49,53}), 3.20 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H, H_e), 3.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, H_{40,48}), 3.96 (m, 4H, H_{44,52}), 4.51 (d, *J* = 13.3 Hz, 4H, H_a), 6.48 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 6.56 (b.b, 2H, H_{33,38}), 6.76 (m, 2H, H_{11,23}), 6.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, H_{10,12,22,24}), 6.94 (b.b, 2H, H_{32,37}), 7.38 (b.b, 2H, H_{30,35}).

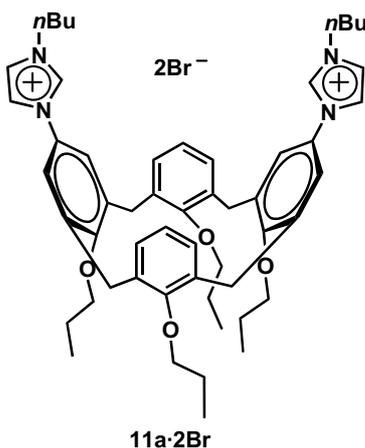
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 10.1 (C_{46,54}), 10.4 (C_{42,50}), 23.1 (C_{45,53}), 23.3 (C_{41,49}), 31.0 (C_{2,8,14,20}), 76.8 (C_{44,52}), 77.3 (C_{40,48}), 117.7 (C_{33,38}), 120.6 (C_{4,6,16,18}), 122.6 (C_{11,23}), 128.6 (C_{10,12,22,24}), 130.1 (C_{32,37}), 131.6 (C_{5,17}), 135.0 (C_{30,35} and C_{1,9,13,21}), 136.0 (C_{3,7,15,19}), 155.3 (C_{26,28}), 156.7 (C_{25,27}).

See mass spectrometry data in the Table 6.1.



6.3.2 SYNTHESIS OF DICATIONIC 5,17-BIS(3-BUTYL-1-IMIDAZOLIUM)-25,26,27,28-TETRAPROPOXYCALIX[4]ARENE 11a·2Br

- 5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxy calix[4]arene dibromide 11a·2Br



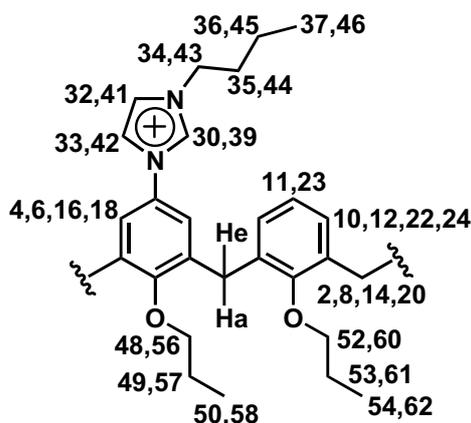
A solution of 5,17-di(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **9** (0.2 g, 0.275 mmol) in 1-bromobutane (5 ml) under an argon atmosphere, was heated to reflux for 24h. A light brown solid was collected by filtration and washed with several portions of diethyl ether, obtaining 5,17-bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxy calix[4]arene dibromide **11a·2Br** as a white solid (0.262 g, 95 %). Mp: 228-229 °C.

Anal. Calcd for $C_{54}H_{70}Br_2N_4O_4 \cdot 3H_2O$: C, 61.38; H, 7.29; N, 5.30. Found C, 60.99; H, 7.16; N, 5.075.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.88-0.93 (m, 12H, $H_{54,62}$ and $H_{37,46}$), 1.09 (t, 6 H, $J = 7$ Hz, $H_{50,58}$), 1.27-1.34 (m, 4H, $H_{36,45}$), 1.73-1.80 (m, 4H, $H_{35,44}$), 1.87-1.99 (m, 8H, $H_{53,61}$ and $H_{49,57}$), 3.25 (d, 4H, $J = 13.4$ Hz, H_e), 3.72 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, $H_{48,56}$), 4.00 (t, 4H, $J = 8$ Hz, 4 x $H_{52,60}$), 4.48-4.53 (m, 8H, H_a and $H_{34,43}$), 6.63 (s, 4H, $H_{4,6,16,18}$), 6.80 (s, 2H, $H_{33,42}$), 6.96 (b.b, 2H, $H_{11,23}$), 7.20 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz, $H_{10,12,22,24}$), 8.13 (s, 2H, $H_{32,41}$), 9.42 (s, 2H, $H_{30,39}$).

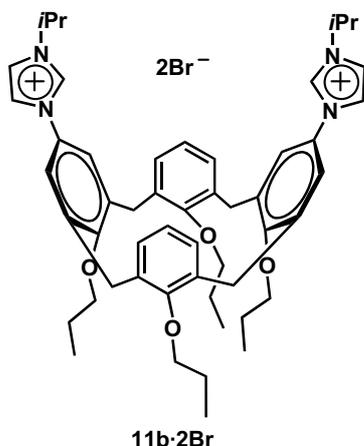
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.8 ($\text{C}_{50,58}$), 10.6 ($\text{C}_{54,62}$), 13.5 ($\text{C}_{37,46}$), 19.4 ($\text{C}_{36,45}$), 22.9 ($\text{C}_{49,57}$), 23.4 ($\text{C}_{53,61}$), 30.9 ($\text{C}_{2,8,14,20}$), 32.4 ($\text{C}_{35,44}$), 49.9 ($\text{C}_{34,43}$), 76.7 ($\text{C}_{52,60}$), 77.5 ($\text{C}_{48,56}$), 118.7 ($\text{C}_{33,42}$), 119.9 ($\text{C}_{4,6,16,18}$), 123.9 ($\text{C}_{11,23}$), 124.6 ($\text{C}_{32,41}$), 128.8 ($\text{C}_{5,17}$), 129.7 ($\text{C}_{10,12,22,24}$), 133.8 ($\text{C}_{30,39}$), 135.1 and 137.0 ($\text{C}_{1,3,7,9,13,15,19,21}$) and 156.7 ($\text{C}_{25,26,27,28}$).

See mass spectrometry data in Table 6.1.



6.3.3 SYNTHESIS OF DICATIONIC 5,17-BIS[3-(2-PROPYL)-1-IMIDAZOLIUM]-25,26,27,28-TETRAPROPOXYCALIX[4]ARENE 11b-2Br

- 5,17-Bis[3-(2-propyl)-1-imidazolium]-25,26,27,28-tetrapropoxy calix[4]arene dibromide 11b-2Br



An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with 5,17-di(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **9** (0.15 g, 0.207 mmol) and 2-bromopropane (2 mL). The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred at 130 °C for 24h. The solid residue was collected by filtration and washed with several portions of diethyl ether, obtaining 5,17-bis[3-(2-propyl)-1-imidazolium]-25,26,27,28-

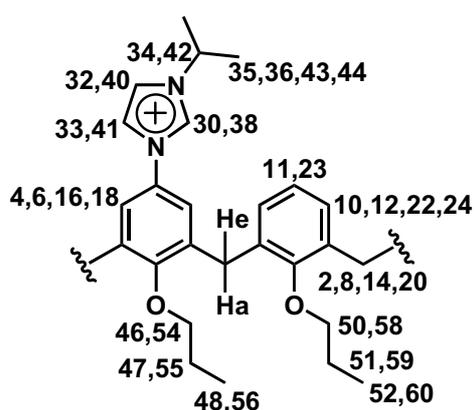
tetrapropoxycalix[4]arene dibromide **11b·2Br** as a light brown solid (0.193 g, 96 %). Mp: 236-238 °C.

Anal. Calcd for $C_{52}H_{66}Br_2N_4O_4 \cdot \frac{3}{4}H_2O$: C, 64.44; H, 6.91; N, 5.69. Found C, 63.75; H, 7.22; N, 6.00.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.97 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz, $H_{52,60}$), 1.06 (t, 6H, $J = 7$ Hz, $H_{48,56}$), 1.48 (d, 12H, $J = 6.7$ Hz, $H_{35,36,44,43}$), 1.86-1.95 (m, 4H, $H_{51,59}$), 1.99-2.07 (m, 4H, 4 x $H_{47,55}$), 3.39 (d, 4H, $J = 13.4$ Hz, H_e), 3.63 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, $H_{46,54}$), 3.96 (t, 4H, $J = 8$ Hz, $H_{50,58}$), 4.37 (d, 4H, $J =$ Hz, H_a), 4.75 (m, 2H, $H_{34,42}$), 5.37 (b.b, 4H, $H_{11,23}$), 6.68 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz, $H_{10,12,22,24}$), 7.33 (s, 2H, $H_{33,41}$), 7.78 (b.b, 4H, $H_{4,6,16,18}$), 7.92 (s, 2H, 2 x $H_{32,40}$), 10.41 (s, 2H, $H_{30,38}$).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.9 ($C_{49,55}$), 10.5 ($C_{52,58}$) 22.9 ($C_{35,36,44,45}$), 23.1 ($C_{48,54}$), 23.4 ($C_{51,57}$), 30.1 ($C_{2,8,14,20}$), 53.4 ($C_{34,43}$), 76.5 ($C_{50,56}$), 76.8 ($C_{47,53}$), 119.9 ($C_{32,41}$), 121.2 ($C_{11,23}$), 121.3 ($C_{4,6,16,18}$), 121.5 ($C_{33,42}$), 128.5 ($C_{5,17}$), 128.8 ($C_{10,12,22,24}$), 132.1 and 138.7 ($C_{1,3,7,9,15,19,21}$), 133.7 ($C_{30,39}$), 154.8 ($C_{26,28}$) and 158 ($C_{25,27}$).

See mass spectrometry data on the Table 6.1.



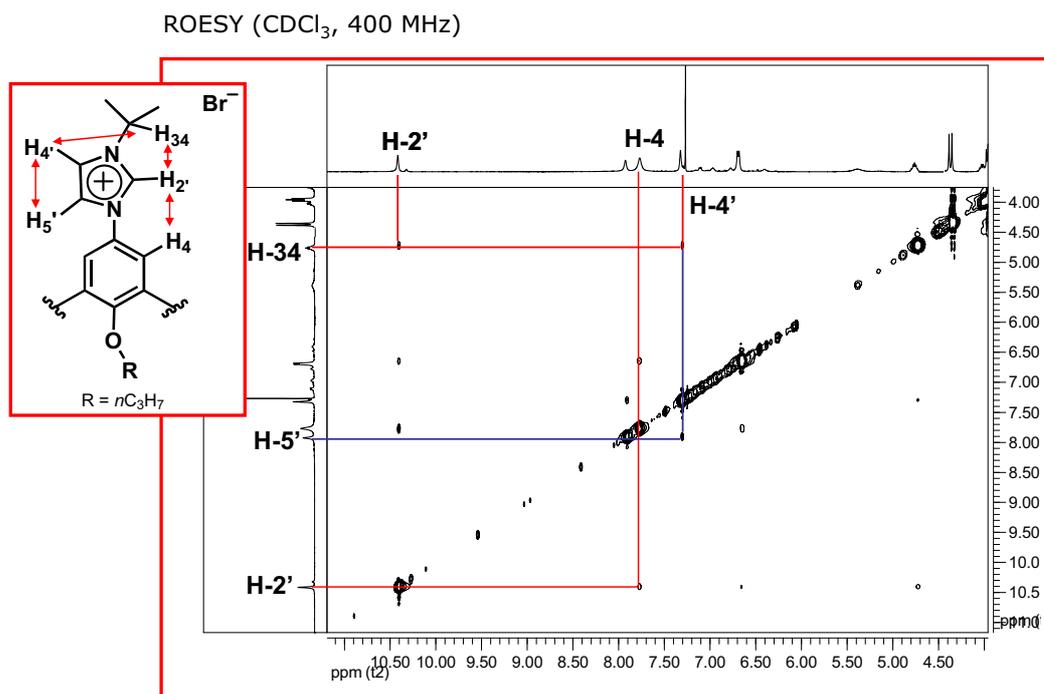
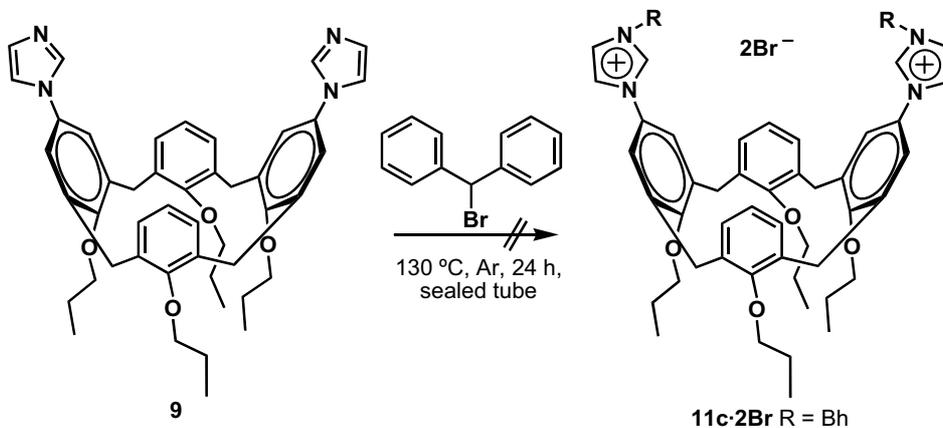


Figure 6.2 Emphasized correlations of **11b-2Br** in CDCl₃ at 400MHz.

6.3.4 ATTEMPT OF SYNTHESIS OF 5,17-BIS[3-DIPHENYLMETHYL-1-IMIDAZOLIUM]-25,26,27,28-TETRAPROPOXYCALIX[4]ARENE DIBROMIDE **11c-2Br**

An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with 5,17-di(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **9** (0.123 g, 0.169 mmol) and 1-bromodiphenylmethane (0.788 g, 3.188 mmol). The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred at 130 °C for 24h. The solid residue was collected by filtration and washed with several portions of diethyl ether, obtaining an unidentifiable mix of products.



Scheme 6.1

6.4 PREPARATION OF TRI AND TETRA(IMIDAZOL-1-YL)-25,26,27,28-TETRAPORPOXYCALIX[4]ARENE DERIVATIVES **23**, **24** AND **27-3Br**

Materials

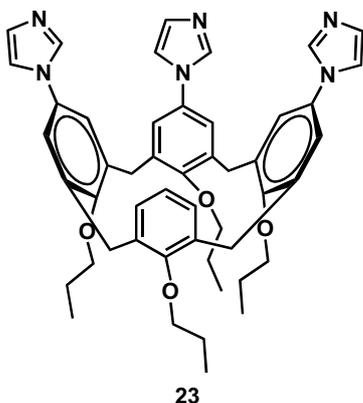
Solvents: Dichloromethane, acetone, diethyl ether and DMF (dry with molecular sieves) were used as received, methanol was distilled prior to use.

Commercially available products: 5,11,17,23-tetrabromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **19**, imidazole **16**, *N,N*-dimethylethylenediamine, 1-bromobutane, Cs₂CO₃ and CuI.

In the case of 5,11,17-tribromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **22**, it was not possible to carry out its own characterization because of the impossibility of separation of the mix of **22** and 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **17**.

6.4.1 SYNTHESIS OF TRI AND TETRA(IMIDAZOL-1-YL)-CALIX[4]ARENE DERIVATIVES

- **5,11,17-Tri(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **23****



An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **17** and 5,11,17-tribromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **22** (0.301 g, in 1:1 proportion), imidazole **16** (0.069 g, 1.013 mmols), CuI (0.015 g, 0.079 mmol), Cs₂CO₃ (0.899 g, 1.688 mmol), *N,N'*-dimethylethylenediamine (40 μL, 0.375 mmol) and 2 mL of dry DMF under a

stream of argon. The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred magnetically at 170 °C for 7 days. The resulting suspension was cooled to room temperature, then, solvent was removed. 250 mL of Cl₂CH₂ were added and then filtered by a plug of Celite[®]. The solvent was removed again and the residue was purified by flash chromatography on silica gel

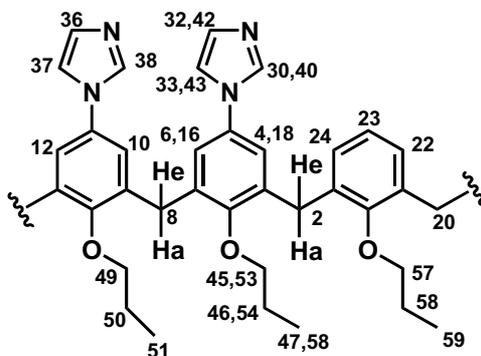
[EtOAc, EtOAc:MeOH (10%), EtOAc:MeOH (20%)] to afford di-imidazole (119 mg) and triimidazole (125 mg) substituted products.

Compound 23: Mp: 204 – 206 °C. Anal. Calcd for C₄₉H₅₄N₆O₄·1H₂O: C, 72.61; H, 6.98; N, 10.37 found C, 72.61; H, 6.89; N, 10.42.

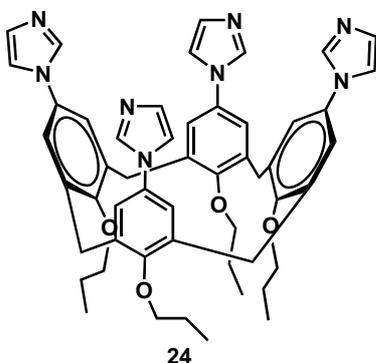
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, H_{47,55}), 1.05-1.11 (m, 6H, H_{51,59}), 1.87-2.01 (m, 8H, H_{46,50,54,58}), 3.21 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H_e, H_{2,8,14,20}, interchangeable signal), 3.25 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H_e, H_{2,8,14,20}, interchangeable signal), 3.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₄₉), 3.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅₇), 3.94-4.07 (m, 4H, H_{45,53}), 4.51 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, H_a, H_{14,20}), 4.55 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, H_a, H_{2,8}), 6.27-6.31 (m, 1H, H₂₃), 6.36-6.38 (m, 4H, H_{10,12} and H_{22,24}), 6.80 (b.b, 1H, H₃₇), 6.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H, H_{6,16}), 6.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H, H_{4,18}), 7.05 (b.b, 1H, H₃₈), 7.06 (b.b, 2H, H_{32,42}), 7.12 (b.b, 2H, H_{33,43}), 7.38 (b.b, 1H, H₃₅), 7.70 (b.b, 2H, H_{30,40}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.0 (C_{47,55}), 10.5 and 10.6 (C_{51,59}), 23.0 (C_{46,54}), 23.3 and 23.4 (C_{50,58}), 31.0 and 31.2 (C_{2,8,14,20}), 77.0 and 77.1 (C_{45,49,53,57}), 118.2 and 118.4 (C_{33,38,43}), 121.1, 121.2 and 121.8 (C_{4,6,10,12,16,18}), 122.5 (C₂₃), 127.8 (C_{22,23}), 129.7 and 130.2 (C_{32,37,42}), 131.7 and 131.9 (C_{5,11,17}), 133.3 (C_{1,21}), 135.3 (C_{9,13}), 135.5 i 135.5 (C_{30,35,40}), 136.8 (C_{7,15}), 137.9 (C_{3,19}), 155.2 (C₂₅), 155.8 (C₂₇), 156.5 (C_{26,28}).

See mass spectrometry data in the Table 6.1.



- **5,11,17,23-Tetra(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxy calix[4]arene 24**

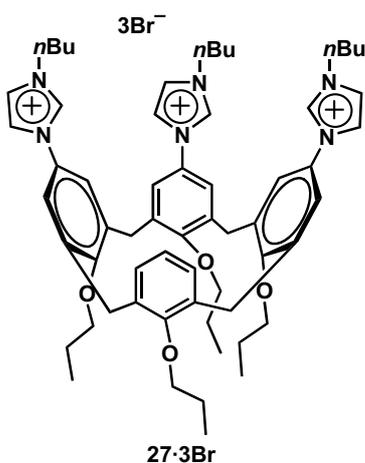


An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with 5,11,17,23-tetrabromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **19** (0.100 g, 0.110 mmol), imidazole **16** (0.036 g, 0.529 mmols), CuI (0.042 g, 0.220 mmol), Cs₂CO₃ (0.301 g, 0.923 mmol), *N,N'*-dimethylethylenediamine (23 μ L, 0.216 mmol) and 2 mL of dry DMF under a stream of argon.

The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred magnetically at 170 °C for 7 days. The resulting suspension was cooled to room temperature, then, solvent was removed. 250 mL of Cl₂CH₂ were added and then filtered by a plug of Celite[®]. The solvent was removed again and all of the attempts of purification of compound **24** were unsuccessful, nevertheless it was detected as main product by MS-ESI spectrometry (see Table 6.1).

6.4.2 SYNTHESIS OF 5,11,17-TRIS(3-BUTYL-1-IMIDAZOLIUM)-CALIX[4]ARENE 27·3Br

- **5,11,17-Tris(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxy calix[4]arene tribromide 27·3Br**



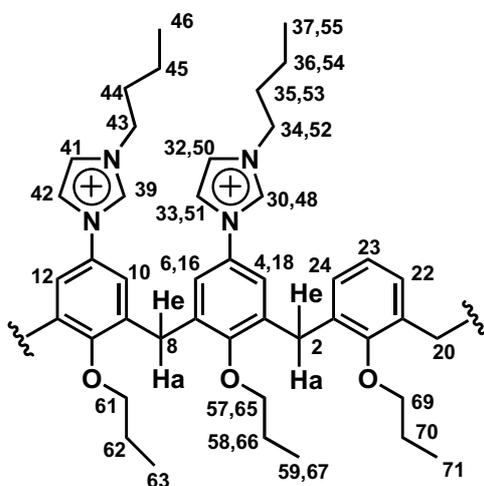
A solution of 5,11,17-Tri(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **23** (0.092 g, 0.116 mmol) in 1-bromobutane (5 ml) under an argon atmosphere, was heated to reflux for 24h. A light brown solid was collected by filtration and washed with several portions of diethyl ether, obtaining 5,11,17-Tris(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene tribromide **27·3Br** as a white solid (0.114 g, 82 %). Mp: 200 – 202 °C.

Anal. Calcd for $C_{61}H_{81}Br_3N_6O_4 \cdot 3H_2O$: C, 57.81; H, 7.02; N, 6.63 found C, 57.81; H, 6.91; N, 6.39.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, $H_{37,55}$), 0.89-0.95 (m, 8H, $H_{63,71}$ and H_{46}), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 8H, $H_{59,67}$), 1.24-1.31 (m, 4H, $H_{36,54}$), 1.34-1.41 (m, 2H, H_{45}), 1.78-1.99 (m, 14H, $H_{58,62,66,70}$ and $H_{35,44,53}$), 3.21 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H, H_e , $H_{2,20}$), 3.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H, H_e , $H_{8,14}$), 3.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, $H_{57,65}$), 3.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{61}), 3.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{69}), 4.27-4.35 (m, 6H, $H_{34,43,52}$), 4.44 (d, $J = 12.9$ Hz, 4H, H_a , $H_{2,8,14,20}$), 6.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, $H_{4,18}$), 6.78 (m, 1H, H_{23}), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $H_{22,24}$), 7.24 (s, 1H, H_{42}), 7.36 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, $H_{6,16}$), 7.46 (s, 2H, $H_{33,51}$), 7.79 (s, 2H, $H_{10,12}$), 7.84 (s, 2H, $H_{32,50}$), 8.270 (s, 1H, H_{41}), 10.20 (s, 2H, $H_{30,48}$), 10.78 (s, 1H, H_{39}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.9 ($C_{63,71}$), 10.3 (C_{59}), 13.4 ($C_{37,46,55}$), 19.4 and 19.5 ($C_{36,45,54}$), 22.9, 23.1 and 23.2 ($C_{58,62,66,70}$), 30.5 ($C_{8,14}$), 31.0 ($C_{2,20}$), 31.9 and 32.1 ($C_{35,44,53}$), 40.9 ($C_{34,43,52}$), 76.7 (C_{69}), 77.2 (C_{61}), 77.7 ($C_{57,65}$), 120.3 ($C_{4,18}$), 120.5 ($C_{33,51}$), 121.5 (C_{42}), 121.7 ($C_{6,16}$), 121.8 ($C_{10,12}$), 122.1 ($C_{32,50}$), 123.4 (C_{23}), 123.8 (C_{41}), 128.9 ($C_{5,17}$), 129.1 ($C_{22,24}$), 129.2 (C_{11}), 134.6 ($C_{30,48}$), 134.7 ($C_{3,19}$), 135.0 (C_{39}), 135.9 ($C_{7,15}$), 136.7 ($C_{1,21}$), 136.8 ($C_{9,13}$), 156.4 (C_{25}), 156.9 ($C_{26,28}$), 157.6 (C_{27}).

See mass spectrometry data in Table 6.1.



6.5 SYNTHESIS OF DI(IMIDAZOL-1-YL)-25,27-DI-*n*-PROPOXYCALIX[4]ARENE-26,28-CROWN-5 DERIVATIVES

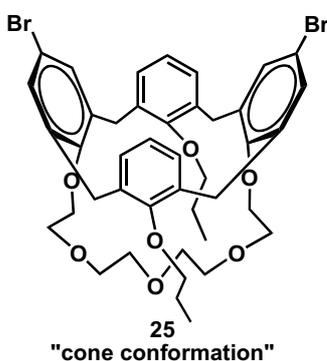
Materials

Solvents: Dichloromethane, acetone and diethyl ether and DMF and acetonitrile (dry with molecular sieves) were used as received.

Commercially available products: tetra(ethylene)glycol di-*p*-tosylate **26**, imidazole **16**, *N,N*-dimethylethylenediamine, 1-bromobutane, 2-bromopropane, Cs₂CO₃, NaH and CuI.

6.5.1 SYNTHESIS OF PRECURSOR **25** (“CONE AND 1,3-ALTERNATE CONFORMATIONS”)

- **5,17-Dibromo-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-crown-5 **25** in “cone conformation”**



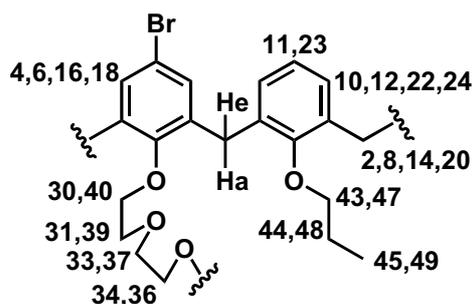
A suspension of 5,17-dibromo-25,27-dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol **21** (0.25 g, 0.375 mmol) in dried acetonitrile was heated to 50 °C until dissolution, then was treated with anhydrous NaH 55-65 % (g/v) (0.15 g, 6.25 mmol) during 5h at 50 °C. Tetra(ethylene)glycol di-*p*-tosylate **26** (165 μL, *d* = 1.26 g/mL, 0.413 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was kept at 50 °C during 5 days. The reaction mixture was acidified with 50 mL of HCl 1N, and then extracted with CH₂Cl₂, then dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated obtaining 5,17-dibromo-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-crown-5 in cone conformation. The white pure product **25** in “cone conformation” was isolated by crystallization with acetone (0.241 g, 78 %). Mp: 140 – 142 °C.

Anal. Calcd for C₄₂H₄₈Br₂O₇·2H₂O: C, 58.42; H, 6.11; found C, 58.12; H, 6.06.

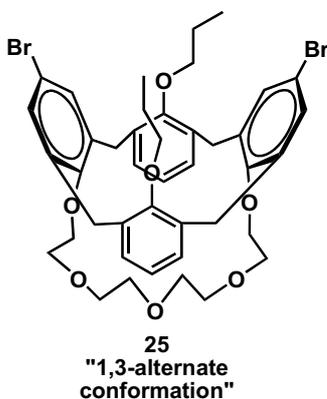
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{H}_{45,49}$), 1.84-1.94 (m, 4H, $\text{H}_{44,48}$), 3.13 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H, H_e), 3.66 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H, $\text{H}_{43,47}$), 3.75 (m, 8H, $\text{H}_{33,34,36,37}$), 4.02 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H, $\text{H}_{31,39}$), 4.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H, $\text{H}_{30,40}$), 4.33 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H, H_a), 6.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, $\text{H}_{10,12,22,24}$), 6.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{11,23}$), 7.27 (s, 4H, $\text{H}_{4,6,16,18}$).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.8 ($\text{C}_{45,49}$), 23.4 ($\text{C}_{44,48}$), 30.6 ($\text{C}_{2,8,14,20}$), 68.9 ($\text{C}_{31,39}$), 70.6 and 71.3 ($\text{C}_{33,34,36,37}$), 72.8 ($\text{C}_{30,40}$), 77.3 ($\text{C}_{43,47}$), 114.6 ($\text{C}_{5,17}$), 122.5 ($\text{C}_{11,23}$), 127.6 ($\text{C}_{10,12,22,24}$), 131.5 ($\text{C}_{4,6,16,18}$), 132.6 ($\text{C}_{1,9,13,21}$), 138.6 ($\text{C}_{3,7,15,19}$), 154.8 ($\text{C}_{25,27}$), 156.8 ($\text{C}_{26,28}$).

See high resolution mass spectrometry data in Table 6.2.



- **5,17-Dibromo-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-crown-5 **25** in “1,3-alternate conformation”**



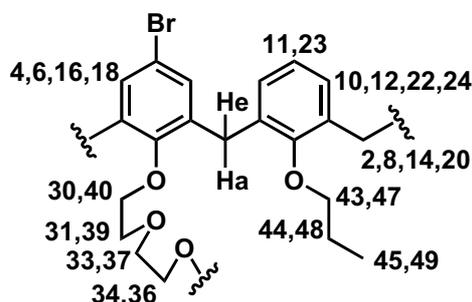
A solution of 5,17-dibromo-25,27-dipropoxycalix[4]arene-26,28-diol **21** (0.25 g, 0.375 mmol) in dried acetonitrile was treated with anhydrous Cs_2CO_3 (0.366 g, 1.123 mmol) during 5h at 50 °C. To this suspension was added tetra(ethylene)glycol di-*p*-tosylate **26** (165 μL , $d = 1.26$ g/mL, 0.413 mmol), and the reaction mixture was then at 50 °C during 24 hours. The reaction mixture was acidified with 50 mL of HCl 1N, and then extracted with CH_2Cl_2 , then dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent was evaporated obtaining 5,17-dibromo-25,27-di-*n*-

propoxycalix[4]arene-crown-5 in “1,3-alternate conformation” . The pure product **25** in “1,3-alternate conformation” was isolated by crystallization with acetone (0.257g, 83 %). Mp: 232 – 235 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, $\text{H}_{45,49}$), 1.22-1.35 (m, 4 H, $\text{H}_{44,48}$), 3.15 (t, $J = 5.8$ Hz, 4 H, $\text{H}_{31,39}$), 3.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{30,40}$), 3.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 4 H, $\text{H}_{43,47}$), 3.53 (s, 8H, $\text{H}_{33,34,36,37}$), 3.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 8H, H_a and H_e), 6.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{11,23}$), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{10,12,22,24}$), 7.16 (s, 4 H, $\text{H}_{4,6,16,18}$).

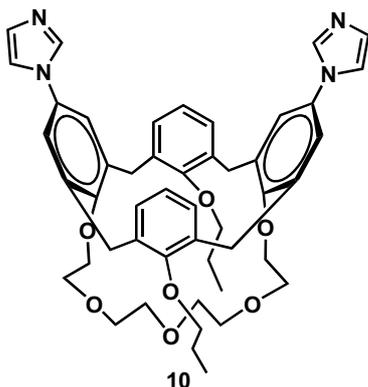
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.1 ($\text{C}_{45,49}$), 22.4 ($\text{C}_{44,48}$), 37.7 ($\text{C}_{2,8,14,20}$), 68.9 ($\text{C}_{31,39}$), 70.0 ($\text{C}_{30,40}$), 70.4 and 72.4 ($\text{C}_{33,34,36,37}$), 72.0 ($\text{C}_{43,47}$), 115.0 ($\text{C}_{5,17}$), 122.6 ($\text{C}_{11,23}$), 129.5 ($\text{C}_{10,12,22,24}$), 132.0 ($\text{C}_{4,6,16,18}$), 133.6 ($\text{C}_{1,9,13,21}$), 136.1 ($\text{C}_{3,7,15,19}$), 155.0 ($\text{C}_{26,28}$), 156.8 ($\text{C}_{25,27}$).

See mass spectrometry data in Table 6.1.



6.5.2 SYNTHESIS OF 5,17-DI(IMIDAZOL-1-YL)-CALIX[4]ARENE-CROWN-5 **10**

- 5,17-Di(imidazol-1-yl)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5 **10**



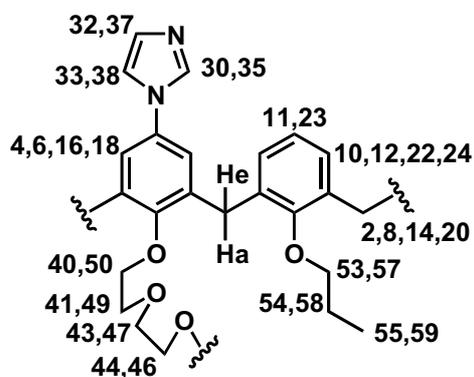
An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with 5,17-dibromo-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5 **25** in “cone conformation” (0.277 g, 0.336 mmol), imidazole **16** (0.054 g, 0.793 mmol), CuI (0.064 g, 0.336 mmol),

Cs₂CO₃ (0.460 g, 1.412 mmol), *N,N*-dimethylethylenediamine (36 μ L, 0.338 mmol) and 2 mL of dry DMF under a stream of argon. The tube was sealed with a Teflon valve and the contents were stirred magnetically at 170 $^{\circ}$ C for 7 days. The cooled reaction mixture was evaporated to dryness, and the remaining solid was dissolved in 250 mL of Cl₂CH₂ and filtered through a Celite[®] pad. The solvent was removed again and the resulting residue was crystallized with acetone to afford a pure white solid 5,17-di(imidazol-1-yl)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5 in “cone conformation” (**10**, 0.261 g, 97% yield). Mp: 250 – 252 $^{\circ}$ C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 6H, H_{55,59}), 1.87-1.96 (m, 4H, H_{54,58}), 3.22 (d, J = 13.8 Hz, 4H, H_e), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 4H, H_{53,57}), 3.77 (b.a, 8H, H_{43,44,46,47}), 4.07 (t, J = 8.1 Hz, 4H, H_{41,49}), 4.32 (t, J = 8.1 Hz, 4H, H_{40,50}), 4.43 (d, J = 13.5 Hz, 4H, H_a), 6.10 (d, J = 7.6 Hz, 4 H, H_{10,12,22,24}), 6.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{11,23}), 7.17 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 7.21 and 7.32 (s, 4H, H_{32,37} and H_{33,38}, interchangeable signals), 7.88 (s, 2H, H_{30,35}).

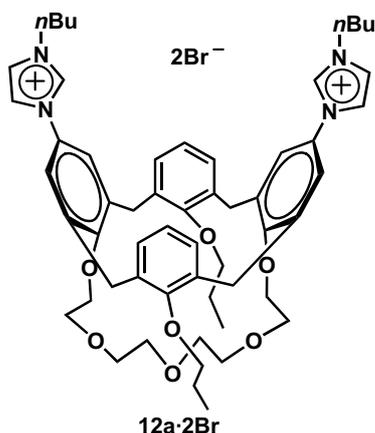
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.8 (C_{55,59}), 23.4 (C_{54,58}), 30.8 (C_{2,8,14,20}), 68.9 (C_{41,49}), 70.9 and 71.3 (C_{43,44,46,47}), 72.9 (C_{40,50}), 77.3 (C_{53,57}), 118.5 (C_{33,38}), 121.8 (C_{4,6,16,18}), 122.5 (C_{11,23}), 127.5 (C_{10,12,22,24}), 130.0 (C_{32,37}), 131.6 (C_{5,17}), 132.0 (C_{1,9,13,21}), 135.7 (C_{30,35}), 138.0 (C_{3,7,15,19}), 154.8 (C_{25,27}), 157.6 (C_{26,28}).

See mass spectrometry data and high resolution mass spectrometry data in Tables 6.1 and 6.2.



6.5.3 SYNTHESIS OF DICATIONIC 5,17-BIS(3-BUTYL-1-IMIDAZOLIUM)-CALIX[4]ARENE-CROWN-5 **12a·2Br**

- **5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-crown-5 dibromide **12a·2Br****



A solution of 5,17-di(imidazol-1-yl)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5 **10** (0.152 g, 0.190 mmol) in 6 mL of 1-bromobutane under an inert atmosphere, was heated at reflux for 24h. After the addition of 10 mL of diethyl ether a brown solid was collected by filtration and washed with several portions of diethyl ether again, obtaining 5,17-bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,27-di-*n*-propoxy calix[4]arene-crown-5 **12a·2Br** as a light brown solid (0.198 g, 97 %). Mp: 256 – 258 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{H}_{37,46}$), 1.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{H}_{63,67}$), 1.29-1.38 (m, 4H, $\text{H}_{36,46}$), 1.73-1.79 (m, 4H, $\text{H}_{35,44}$), 1.89-1.98 (m, 4H, $\text{H}_{62,66}$), 3.44 (d, $J = 12.9$ Hz, 4H, H_e), 3.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H, $\text{H}_{61,65}$), 3.76 (m, 8H, $\text{H}_{51,52,54,55}$), 4.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H, $\text{H}_{34,43}$), 4.16-4.18 (m, 4H, $\text{H}_{49,57}$), 4.21-4.23 (m, 4H, $\text{H}_{48,58}$), 4.26 (d, $J = 12.8$ Hz, 4H, H_a), 4.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{11,23}$), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, $\text{H}_{10,12,22,24}$), 7.05 (s, 2H, $\text{H}_{32,41}$), 8.05 (s, 4H, $\text{H}_{4,6,16,18}$), 8.19 (s, 2H, $\text{H}_{33,42}$), 10.69 (s, 2H, $\text{H}_{30,39}$).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.8 ($\text{C}_{63,67}$), 13.4 ($\text{C}_{37,46}$), 19.4 ($\text{C}_{36,45}$), 23.5 ($\text{C}_{62,66}$), 29.8 ($\text{C}_{2,8,14,20}$), 31.8 ($\text{C}_{35,44}$), 49.5 ($\text{C}_{34,43}$), 69.5 ($\text{C}_{49,57}$), 71.3 and 71.7 ($\text{C}_{51,52,54,55}$), 72.9 ($\text{C}_{48,58}$), 77.7 ($\text{C}_{61,65}$), 121.1, 121.2 and 121.3 ($\text{C}_{4,6,16,18}$, $\text{C}_{11,23}$ and $\text{C}_{32,41}$), 128.3 ($\text{C}_{10,12,22,24}$), 129.0 ($\text{C}_{33,42}$), 131.2 ($\text{C}_{1,9,13,21}$), 134.8 ($\text{C}_{5,17}$ and $\text{C}_{30,39}$), 138.9 ($\text{C}_{3,7,15,19}$), 154.1 ($\text{C}_{25,27}$), 158.4 ($\text{C}_{26,28}$).

See high resolution mass spectrometry data in Table 6.2.

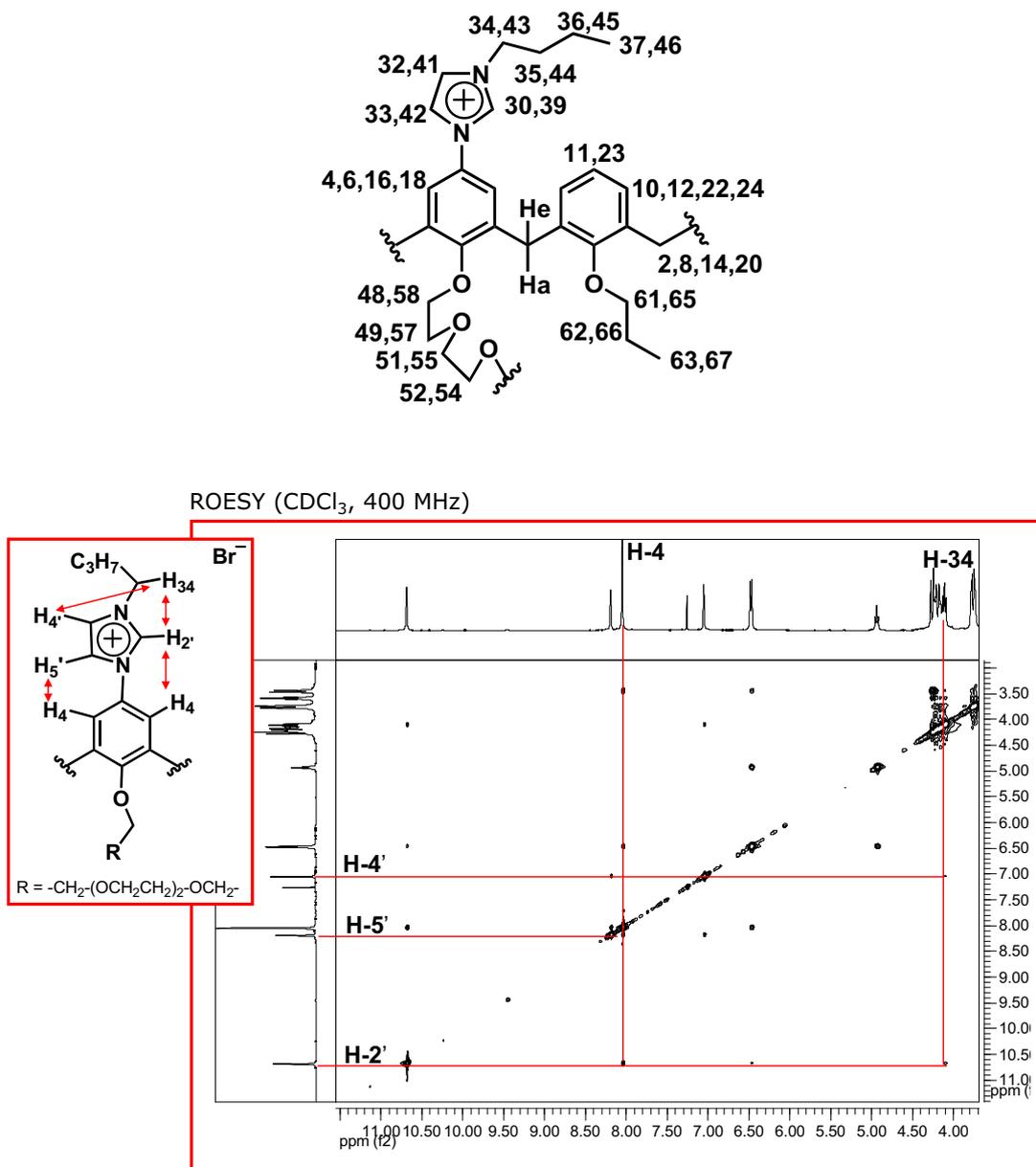
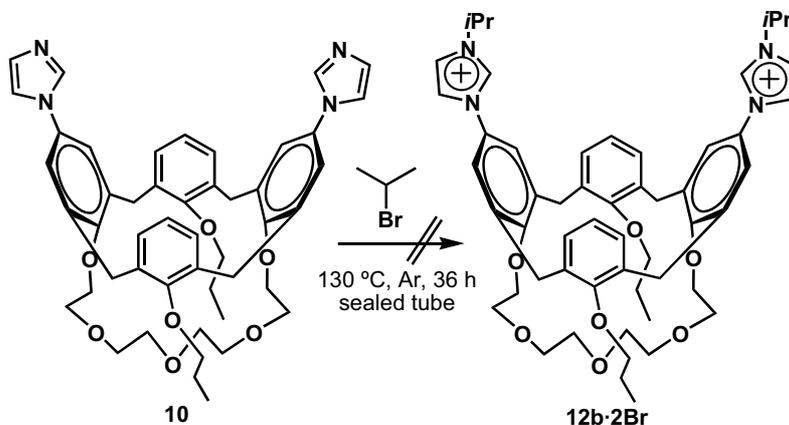


Figure 6.3 Emphasized correlations of **12a·2Br** in CDCl_3 at 400MHz.

6.5.4 ATTEMPT OF SYNTHESIS OF 5,17-BIS[3-(2-PROPYL)-1-IMIDAZOLIUM]-25,27-DI-*n*-PROPOXYCALIX[4]ARENE-CROWN-5 DIBROMIDE **12b·2Br**

An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with 5,17-di(imidazol-1-yl)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]crown-5-arene **10** (0.085 g, 0.106 mmol) and 2 mL of 2-bromopropane under argon atmosphere. The resulting mixture was heated at 130 °C for 36h and then cooled. After the

addition of 10 mL of diethyl ether a brown solid was collected by filtration and washed with several portions of diethyl ether, obtaining an unidentifiable mix of products.



Scheme 6.2

Table 6.1 Mass Spectrometry data of synthesized compounds **9**, **10**, **11a,b·2Br**, **12a·2X** [**X** = **Br**, **PF₆**], **12a·2PF₆·KPF₆**, **13a,b**, **23**, **24**, **25** (1,3-alternate) and **27·3Br**.

Comp.	Mol. Wt.	m/z
9 ^[a]	724.93	725 (M, 100%),
10 ^[b]	798.989	799.4 (M+H ⁺ , 100%)
11a·2Br ^[b]	998.97	419.2 (M ⁺² /2, 100%), 919.3 (M+Br ⁺ , 12.34%)
11b·2Br ^[b]	970.91	405.4 (M ⁺² /2, 100%), 891.3 (M+Br ⁺ , 8.03%)
12a·2Br ^[b]	1073.041	456.6 (M ⁺² /2, 100%), 993.4 (M+Br ⁺ , 14.24%)
12a·2PF₆ ^[b]	1203.141	1058.1 (M+PF ₆ ⁺ , 3%), 456.6 (M ⁺² /2, 100%)
12a·2PF₆·KPF₆ ^[b]	1387.21	1241.7 (M ⁺ +KPF ₆ +PF ₆ , 5%), 1057.7 (M ⁺ +PF ₆ , 100%), 456.9 (M ⁺² /2, 100%).
13a ^[b]	1064.5 1022.9	1064.2 ([C ₅₄ H ₆₈ BrN ₄ O ₄ ¹⁰⁶ Pd] ⁺ CNCH ₃ , 100%) 1023.1 ([C ₅₄ H ₆₈ BrN ₄ O ₄ ¹⁰⁶ Pd] ⁺ , 1.92%)
13b ^[b]	1036.47 994.92	1036.2 ([C ₅₂ H ₆₄ BrN ₄ O ₄ ¹⁰⁶ Pd] ⁺ CNCH ₃ , 100%) 995.0 ([C ₅₂ H ₆₄ BrN ₄ O ₄ ¹⁰⁶ Pd] ⁺ , 7.71%)
23 ^[a]	790.99	789.95 (20%), 790.95 (49%), 791.95 (25%)
24 ^[b]	857.052	857.44([M+H] ⁺ , 6.93%), 429.23 ([M+2H] ²⁺ /2, 100%)
25 "Alternate" ^[c]	824.63	843.3 (M+NH ₄ ⁺ , 96%)
27·3Br ^[b]	1202.05	1121.5 ([M+2Br] ⁺ , 2%), 521.4 ([M+Br] ²⁺ /2, 26%), 320.7 ([M] ³⁺ /3, 100%).

[a] EI-MS. [b] ESI(+)-MS. [c] CI-MS (NH₃).

Table 6.2 High Resolution Mass Spectrometry data of synthesized compounds **10**, **10**·KPF₆, **11a**·2X [X = Cl, BzO, PF₆], **11b**·2PF₆, **12a**·2X [X = Br, PF₆], **12a**·2PF₆·KPF₆ and **25**^[a,b].

Comp.	Fragment	Calcd	Found
10	[C ₄₈ H ₅₅ N ₄ O ₇] ⁺ ([M+H] ⁺)	799.4065	799.4063
	[C ₄₈ H ₅₄ N ₄ O ₇ +Na] ⁺ ([M+Na] ⁺)	821.3884	821.3903
	[C ₉₆ H ₁₀₉ N ₈ O ₁₇] ⁺ ([2M+H] ⁺)	1597.8057	1597.8012
10 ·KPF ₆	[C ₄₈ H ₅₄ N ₄ O ₇ Na] ⁺ ([M+Na] ⁺)	821.3884	821.3885
	[C ₄₈ H ₅₄ N ₄ O ₇ K] ⁺ ([M+K] ⁺)	837.3624	837.3608
	[C ₉₆ H ₁₀₉ N ₈ O ₁₄] ⁺ ([2M+H] ⁺)	1597.8057	1597.8039
11a ·2PF ₆	[C ₅₄ H ₇₀ F ₆ N ₄ O ₄ P] ⁺ ([M+PF ₆] ⁺)	983.5042	983.5033
	[C ₅₄ H ₇₀ N ₄ O ₄] ²⁺ ([M/2] ²⁺)	419.2686	419.2693
11b ·2PF ₆	[C ₅₂ H ₆₆ F ₆ N ₄ O ₄ P] ⁺ ([M+PF ₆] ⁺)	955.4738	955.4720
	[C ₅₂ H ₆₆ N ₄ O ₄] ²⁺ ([M/2] ²⁺)	405.2546	405.2536
11a ·2Cl	[C ₅₄ H ₇₀ ClN ₄ O ₄] ⁺ ([M+Cl] ⁺):	873.5081	873.5080
	[C ₅₄ H ₇₀ N ₄ O ₄] ²⁺ ([M/2] ²⁺)	419.2685	419.2693
11a ·2BzO	[C ₆₁ H ₇₅ N ₄ O ₄] ⁺ ([M+BzO] ⁺)	959.5649	959.5681
	[C ₆₁ H ₇₅ N ₄ O ₄] ²⁺ ([M/2] ²⁺)	419.2707	419.2693
12a ·2Br	[C ₅₆ H ₇₂ N ₄ O ₇ Br] ⁺ ([M+Br] ⁺)	991.4578	991.4593
	[C ₅₆ H ₇₂ N ₄ O ₇] ²⁺ ([M/2] ²⁺)	456.2695	456.2690
12a ·2PF ₆	[C ₅₆ H ₇₂ N ₄ O ₇ F ₆ P] ⁺ ([M+PF ₆] ⁺)	1057.5037	1057.5010
	[C ₅₆ H ₇₂ N ₄ O ₇] ²⁺ ([M/2] ²⁺)	456.2695	456.2692
12a ·2PF ₆ ·KPF ₆	[C ₅₆ H ₇₂ N ₄ O ₇ F ₆ P] ⁺ ([M+PF ₆] ⁺)	1057.5037	1057.5022
	[C ₅₆ H ₇₂ N ₄ O ₇] ²⁺ ([M/2] ²⁺)	456.2695	456.2695
25 "Cone"	[C ₄₂ H ₅₂ NO ₇ Br ₂] ⁺ ([M+NH ₄] ⁺)	840.2105	840.2108
	[C ₄₂ H ₅₃ NO ₇ Br] ⁺ ([M+NH ₄ +Br] ⁺)	762.2999	762.3016

[a] Satisfactory ESI(+)-HRMS (± 5 ppm of tolerance). [b] With an isotope distribution pattern that is the same as the calculated one.

6.6 SYNTHESIS OF BIS(N-HETEROCYCLIC CARBENES) AS BIDENTATED LIGANDS.

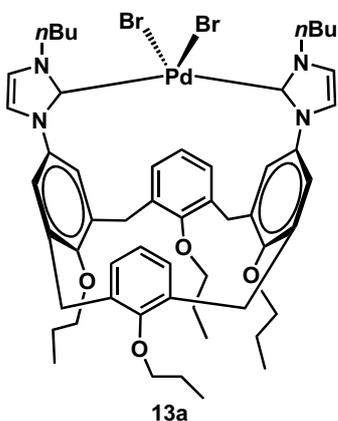
Materials

Solvents: Dichloromethane was used as received. 1,4-dioxane (anhydrous with sodium/benzophenone) was distilled prior to use and immediately used.

Commercially available products: Palladium (II) diacetate and Cs₂CO₃.

6.6.1 SYNTHESIS OF BIS(CARBENE) PALLADIUM (II) COMPLEXES 13a,b.

- **5,17-Bis(3-butylimidazolyl-2-idene)-25,26,27,28-tetrapropoxy calix[4]arene palladium (II) complex 13a**



Palladium (II) diacetate (0.037 g, 0.164 mmol) was added to a solution of the 5,17-bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide **11a·2Br** (0.151 g, 0.151 mmol) in anhydrous dioxane (10 mL) under an inert atmosphere. The mixture was heated to 50°C for 1 h followed by 110 °C for 12 h. The resulting solution was evaporated to dryness, and the remaining black solid

was dissolved in dichloromethane and filtered through a Celite[®] pad. The solvent was eliminated yielding *biscarbene* palladium (II) complex **13a** as a yellow solid (0.180 g, 95 %). Mp: >360 °C.

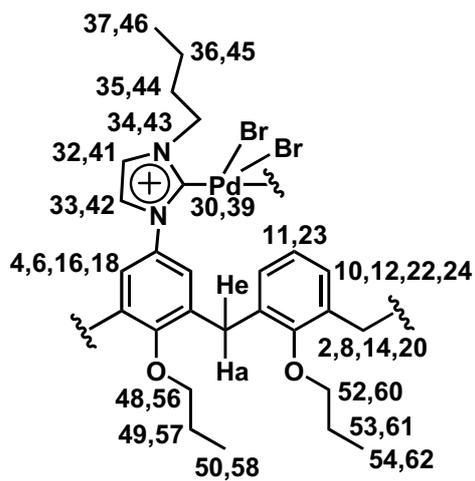
Anal. Calcd for C₅₄H₆₈Br₂N₄O₄Pd·2CH₂Cl₂·H₂O C, 52.09; H, 5.78; N, 4.34. Found C, 51.86; H, 5.89, N, 3.97.

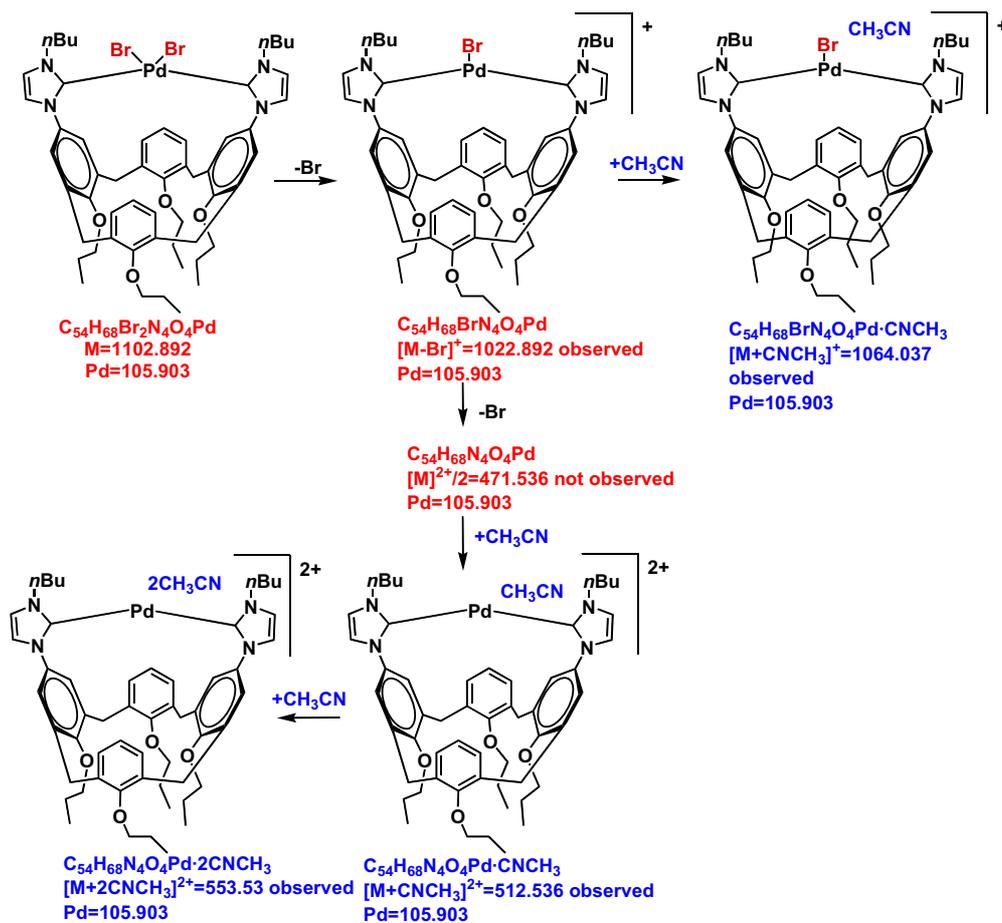
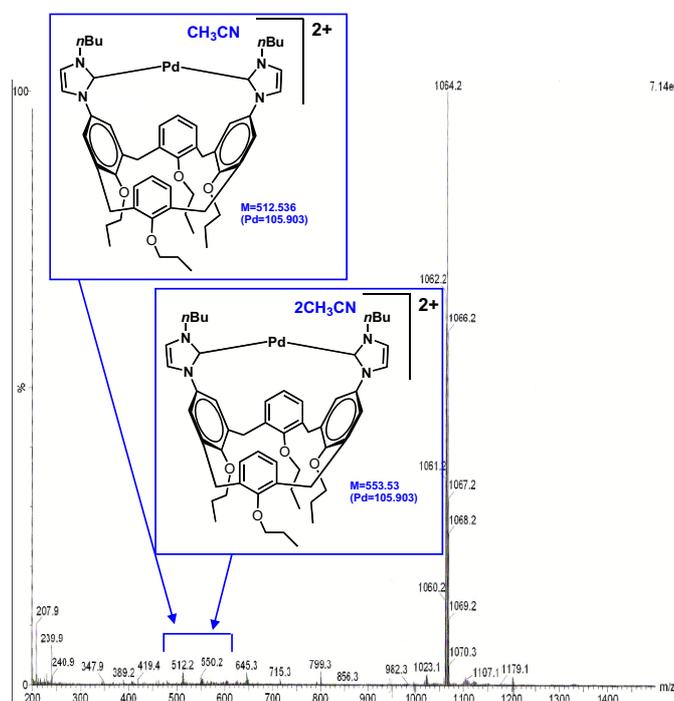
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.94-1.00 (m, 9H, H_{37,46} and H_{54,62}), 1.12 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, H_{50,58}), 1.40-1.49 (m, 4H, H_{36,45}), 1.92-2.04 (m, 8H, H_{49,57} and H_{35,44}), 2.13-2.23 (m, 4H, H_{53,61}), 3.17 (d, 4H, *J* = 12.7 Hz, H_e), 3.70 (t, 4H, *J* = 7.1 Hz, H_{48,56}), 4.11 (t, 4H, *J* = 8.3 Hz, H_{52,60}), 4.51 (d, 4H, *J* = 12.6 Hz, H_a), 4.57 (t, 4H, *J* = 7.7 Hz, H_{34,43}), 6.51 (d, 2H, *J* = 1.86 Hz, H_{33,42}), 6.51 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 6.57 (d, 2H, *J* = 1.85 Hz, H_{32,41}), 6.90 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_{11,23}), 7.09 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz, H_{10,12,22,24}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.8 (C_{54,62}), 10.7 (C_{50,58}), 13.9 (C_{37,46}), 20.3 (C_{36,45}), 22.9 (C_{53,61}), 23.5 (C_{49,57}), 30.8 (C_{2,8,14,20}), 32.5 (C_{35,44}), 50.6 (C_{34,43}), 76.5 (C_{52,60}), 77.7 (C_{48,56}), 119.2 (C_{32,41}), 123.7 (C_{11,23}), 123.9 (C_{33,42}), 127.9 (C_{4,6,16,18}), 129.0 (C_{10,12,22,24}), 133.3 (C_{3,7,15,19}), 134.0 (C_{5,17}), 135.2 (C_{1,9,13,21}), 154.9 (C_{26,28}), 156.9 (C_{25,27}), 169.7 (C_{30,39}).

See mass spectrometry data in the Table 6.1. And Scheme 6.3 and Figure 6.4 of ESI(+)-MS fragmentation.

Crystal suitable for X-ray crystallographic studies were grown in dichloromethane (see Annex 1).



Scheme 6.3 Fragmentation (*m/z*) of 13a by ESI(+)-MS.Figure 6.4 Other fragments (*m/z*) of 13a detected by ESI(+)-MS.

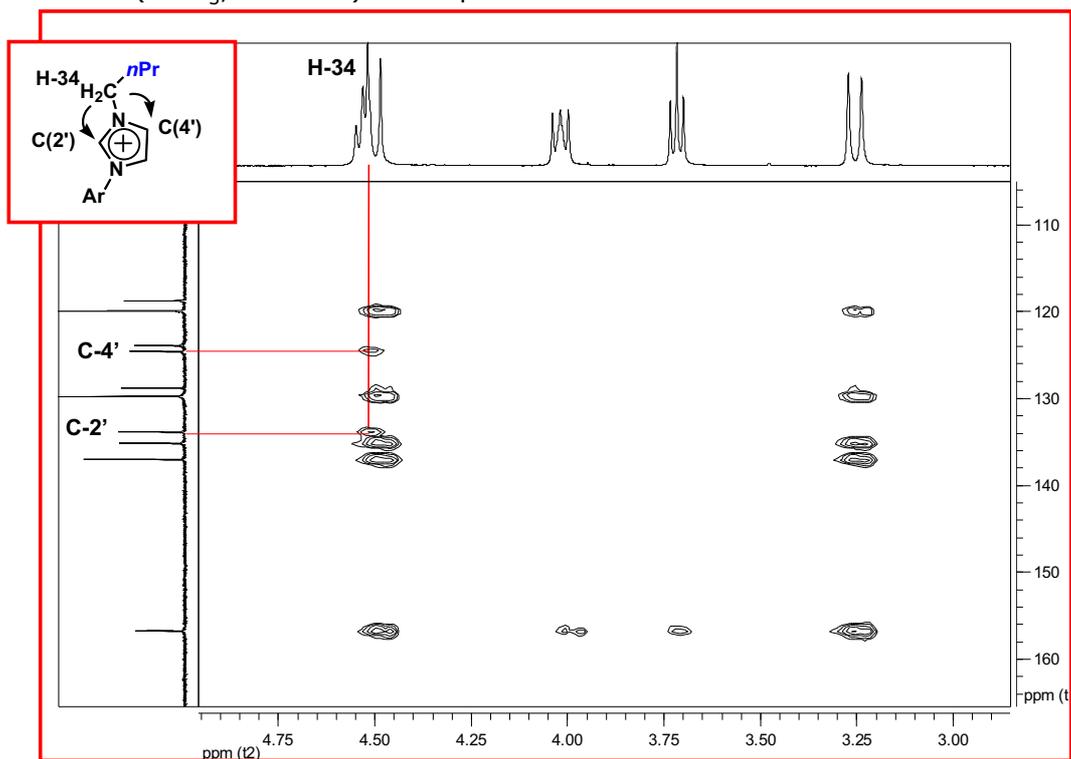
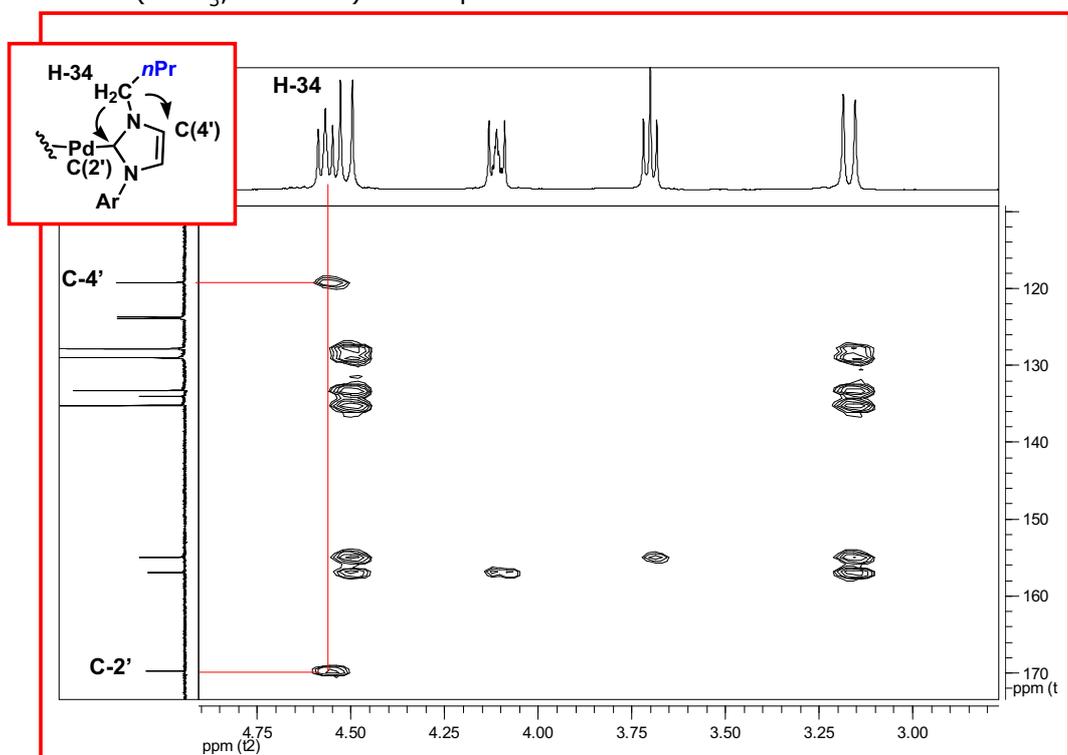
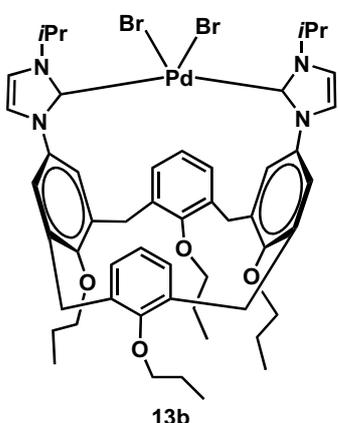
HMBC (CDCl₃, 400 MHz) of compound **11a-2Br**HMBC (CDCl₃, 400 MHz) of compound **13a**

Figure 6.5 Assignment of carbons atoms C-2' and C-4' with HMBC experiment. Comparison between **11a-2Br** and **13a**.

• **5,17-Bis[3-(2-propyl)imidazolyl-2-ylene]-25,26,27,28-tetrapropoxy calix[4]arene palladium (II) complex **13b****



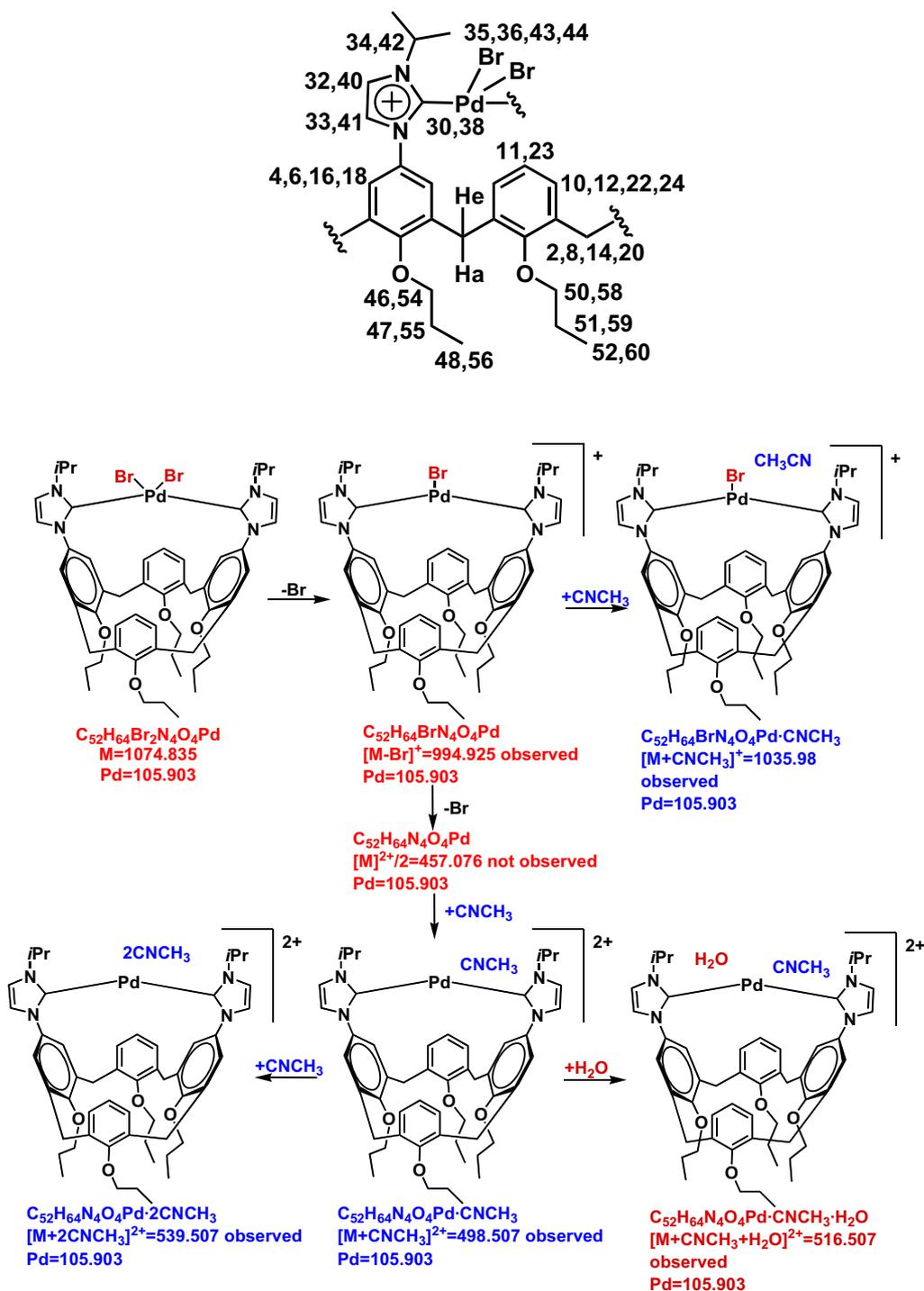
Palladium (II) diacetate (0.023 g, 0.103 mmol) was added to a solution of 5,17-bis[3-(2-propyl)-1-imidazolium]-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide **11b·2Br** (0.099 g, 0.102 mmol) in anhydrous dioxane (10 mL) under an inert atmosphere in an oven-dried resealable tube sealed with a Teflon valve. The mixture was heated to 50 °C for 1 h followed by 110 °C for 12 h. The resulting solution was evaporated to dryness, and the remaining black solid was dissolved in dichloromethane and filtered through a Celite[®] pad. The solvent was eliminated yielding *biscarbene* palladium (II) complex **13b** as a yellow solid (0.120 g, 96 %). Mp: >360 °C.

Anal. Calcd for C₅₂H₆₄Br₂N₄O₄Pd: C, 58.08; H, 6.00; N, 5.21. Found C, 58.25; H, 6.10; N, 5.06.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.94 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, H_{52,60}), 1.10 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, H_{48,56}), 1.52 (d, 12H, *J* = 6.8 Hz, H_{35,36,43,44}), 1.90-1.99 (m, 4H, H_{47,55}), 2.12-2.21 (m, 4H, H_{51,59}), 3.15 (d, 4H, *J* = 12.7 Hz, H_e), 3.68 (t, 4H, *J* = 7.1 Hz, H_{46,54}), 4.10 (t, 4H, *J* = 8.3 Hz, H_{50,58}), 4.50 (d, 4H, *J* = 12.6 Hz, H_a), 5.88-5.98 (m, 2H, H_{34,43}), 6.53 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H_{33,41}), 6.56 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 6.79 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz, H_{32,40}), 6.89 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_{11,23}), 7.08 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz, H_{10,12,22,24}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.8 (C_{52,60}), 10.7 (C_{48,56}), 22.9 (C_{51,59}), 23.0 (C_{35,36,43,44}), 23.5 (C_{47,55}), 30.9 (C_{2,8,14,20}), 51.9 (C_{34,43}), 76.5 (C_{50,58}), 77.7 (C_{46,54}), 115.1 (C_{32,40}), 123.7 (C_{11,23}), 124.0 (C_{33,41}), 127.9 (C_{4,6,16,18}), 129.0 (C_{10,12,22,24}), 133.2 (C_{3,7,15,19}), 134.0 (C_{5,17}), 135.2 (C_{1,9,13,21}), 154.9 (C_{26,28}), 156.9 (C_{25,27}), 169.1 (C_{30,38}).

See mass spectrometry data in the Table 6.1. And Scheme 6.4 and Figure 6.6 of ESI(+)-MS fragmentation.



Scheme 6.4 Fragmentation (m/z) of 13b by ESI(+)-MS.

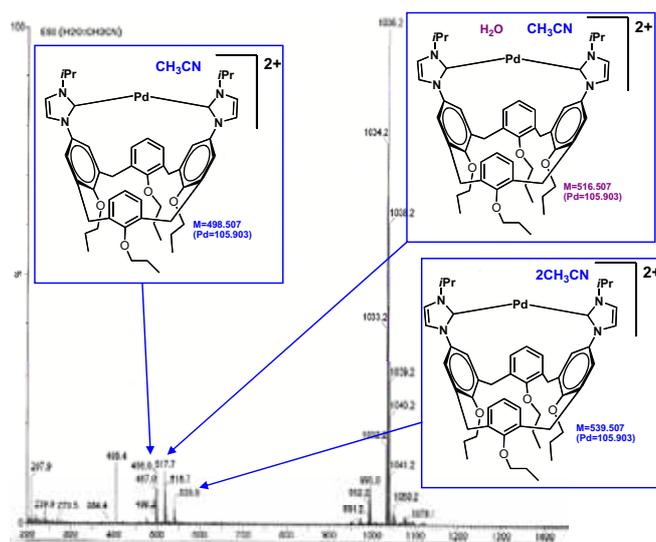


Figure 6.6 Other fragments (m/z) of **13b** detected by ESI(+)-MS.

6.7 EVALUATION OF 11a,b-2Br AS LIGANDS IN CATALYST SYSTEMS GENERATED *IN SITU* OR USING WELL-DEFINED PALLADIUM COMPLEXES **13a,b**.

Materials

Solvents: 1,4-dioxane (anhydrous with sodium/benzophenone) was distilled prior to use and immediately used.

Commercially available products: phenylboronic acid, 4-bromoanisole, 4'-bromoacetophenone, 4'-chloroacetophenone, 4-chlorotoluene, palladium (II) diacetate and Cs_2CO_3 .

1,3-Dimesityl-1*H*-imidazol-3-ium chloride **IMes·HCl**, 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride **IPr·HCl** were prepared by methods described on literature procedures <99JA9889> and the corresponding normal **IMes(n)** and **IPr(n)** and abnormal **IMes(a)** palladacomplexes were prepared according to <04JA5046>.

↳ ***In situ* generation of catalyst system from bisimidazolium salts **11a,b·2Br**, **IMes·HCl** and **IPr·HCl**.**

A flask was charged, under an argon atmosphere, with anhydrous 1,4-dioxane (3 mL), Pd(OAc)₂ (see Table 3.4 in Chapter 3), bis(imidazolium)calix[4]arene salts **11a·2Br** or **11b·2Br** or imidazolium salts **IMes·HCl** or **IPr·HCl** (see Table 3.4 in Chapter 3), and Cs₂CO₃ (2 mmol), and suspension was heated to 80 °C for 30 minutes and then was cooled to r.t. Haloarene (1 mmol) and boronic acid (1.5 mmol) were added in turn and the mixture was heated to 80 °C for 2 h. Reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®] and solvent was evaporated in vacuum. The residue was purified by flash chromatography.

Results are compiled in Chapter 3, Table 3.4.

↳ **Using well-defined palladium (II) complexes **13a,b**, **IMes(n)**, **IPr(n)** and **IMes(a)**.**

A flask was charged, under an argon atmosphere, with anhydrous 1,4-dioxane (3 mL), *bis*carbene palladium (II) complex **13a** or **13b** or **IMes(n)**, **IPr(n)** or **IMes(a)** (see Table 3.4 in Chapter 3), and Cs₂CO₃ (2 mmol). The mixture was heated to 80 °C for 15 min and then was cooled to r.t. and the aryl halide (1 mmol) and boronic acid (1.5 mmol) were added in turn. Reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®] and solvent was evaporated in vacuum. The residue was purified by flash chromatography.

Results are compiled in Chapter 3, Table 3.4.

6.8 IMIDAZOLIUM-CALIX[4]ARENE SALTS 11a,b·2X: EVALUATION OF ANION BINDING PROPERTIES.

Materials

Solvents: Methanol was distilled prior to use. CDCl_3 and CD_3OD were used on disposable ampoules of 5 mL. Deuterated solvents CNCD_3 and $\text{DMSO-}d_6$ were utilized on disposable ampoules of 0.75 mL.

Commercially available products: Amberlite IRA-400 (Supelco[®], hydroxide form), HPF_6 or HCl or benzoic acid (purchased from Aldrich[®]). Tetrabutylammonium salts: TBA·F, TBA·Cl, TBA·Br, TBA·CN, TBA·Hydrogenphosphate, TBA·Acetate, TBA·Benzoate were dried for 24h under vacuum oven under anhydrous conditions (over KOH pellets and P_2O_5) and then immediately used (all of them were purchased from Aldrich[®]).

Ditetrabutylammonium salts (TBA₂·Malonate, TBA₂·Succinate and TBA₂·Terephthalate) were synthesized according literature <06T7367> and stored under anhydrous conditions (over KOH pellets and P_2O_5).

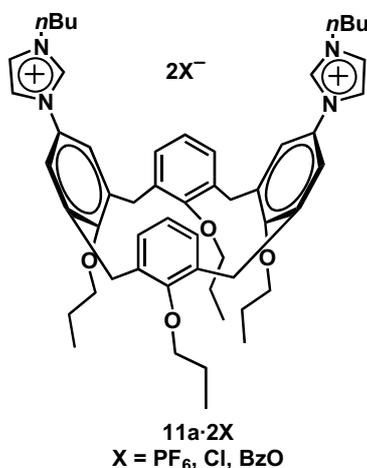
6.8.1 GENERAL PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF 11a·2X, [X = PF_6^- , Cl^- , BzO^-] AND 11b·2PF₆ FROM 11a,b·2Br.

METHOD A: A solution of dicationic calix[4]arene **11a,b·2Br** (ca. 0.2 mmol) in methanol (3 mL) was passed through a column packed with a strongly basic anion-exchange resin (Amberlite[®] IRA-400, OH^- form). The neutral eluates were acidified to pH = 3 with a 1% v/v or w/v acid solution (hexafluorophosphoric or hydrochloride acid or benzoic acid) and subsequently treated to obtain the desired product.

METHOD B: A solution of dicationic calix[4]arene **11a·2Br** (ca. 0.2 mmol) in methanol (5 mL) was passed through a column packed with an anion-exchange resin (Amberlite[®] IRA-400, Cl^- form). The methanolic eluates were directly evaporated under reduced pressure. Obtaining **11a·2Cl** as a brown solid.

METHOD C: A solution of dicationic calix[4]arene **11a·2Br** (ca. 0.02 mmol) in methanol (3 mL) was passed through a column packed with an anion-exchange

resin (Amberlyst[®] A-26, BzO⁻ form)¹. The methanolic eluates were directly evaporated under reduced pressure. Obtaining **11a·2BzO** as a brown solid.



- **5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dihexafluorophosphate 11a·2PF₆.** *Method A:* The product was obtained as a white crystalline solid after crystallization of the methanolic eluates in the refrigerator (80 %). Mp 226 – 228 °C.

¹H NMR (400 MHz, CNCD₃): δ (ppm) 0.96-1.07 (m, 12H, H_{37,46}, H_{50,58} and H_{52,58}), 1.35-1.44 (m, 4H, H_{36,45}), 1.84-2.06 (m, 8H, H_{35,44}, H_{49,57} and H_{53,61}), 3.31 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H, H_e), 3.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, H_{48,56}), 4.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, H_{54,62}), 4.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H, H_{34,43}), 4.54 (d, *J* = 13.3 Hz, 4H, H_a), 6.54 (m, 2H, H_{11,23}), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H_{10,12,22,24}), 7.11 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 7.40 (t, *J* = 1.9 Hz, 4H, H_{33,42}), 7.44 (t, *J* = 1.8 Hz, 4H, H_{32,41}), 8.70 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H, H_{30,39}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CNCD₃): δ (ppm) 10.4 (C_{48,56}), 10.7 (C_{52,60}) 13.6 (C_{37,46}), 20.0 (C_{36,45}), 24.0 (C_{49,57} and C_{53,61}), 31.4 (C_{2,8,14,20}), 32.4 (C_{35,44}), 50.7 (C_{34,43}), 78.0 (C_{48,56} and C_{52,60}), 122.1 (C_{33,42}), 122.6 (C_{4,6,16,18}), 123.4 (C_{11,23}), 123.9 (C_{32,41}), 129.2 (C_{5,17}), 129.7 (C_{10,12,22,24}), 134.5 and 139.1 (C_{1,3,7,9,13,15,19,21}), 134.9 (C_{30,39}), 157.0 (C_{26,28}) and 159.1 (C_{25,27}).

See high resolution mass spectrometry data in the Table 6.2.

¹ See section 6.10.

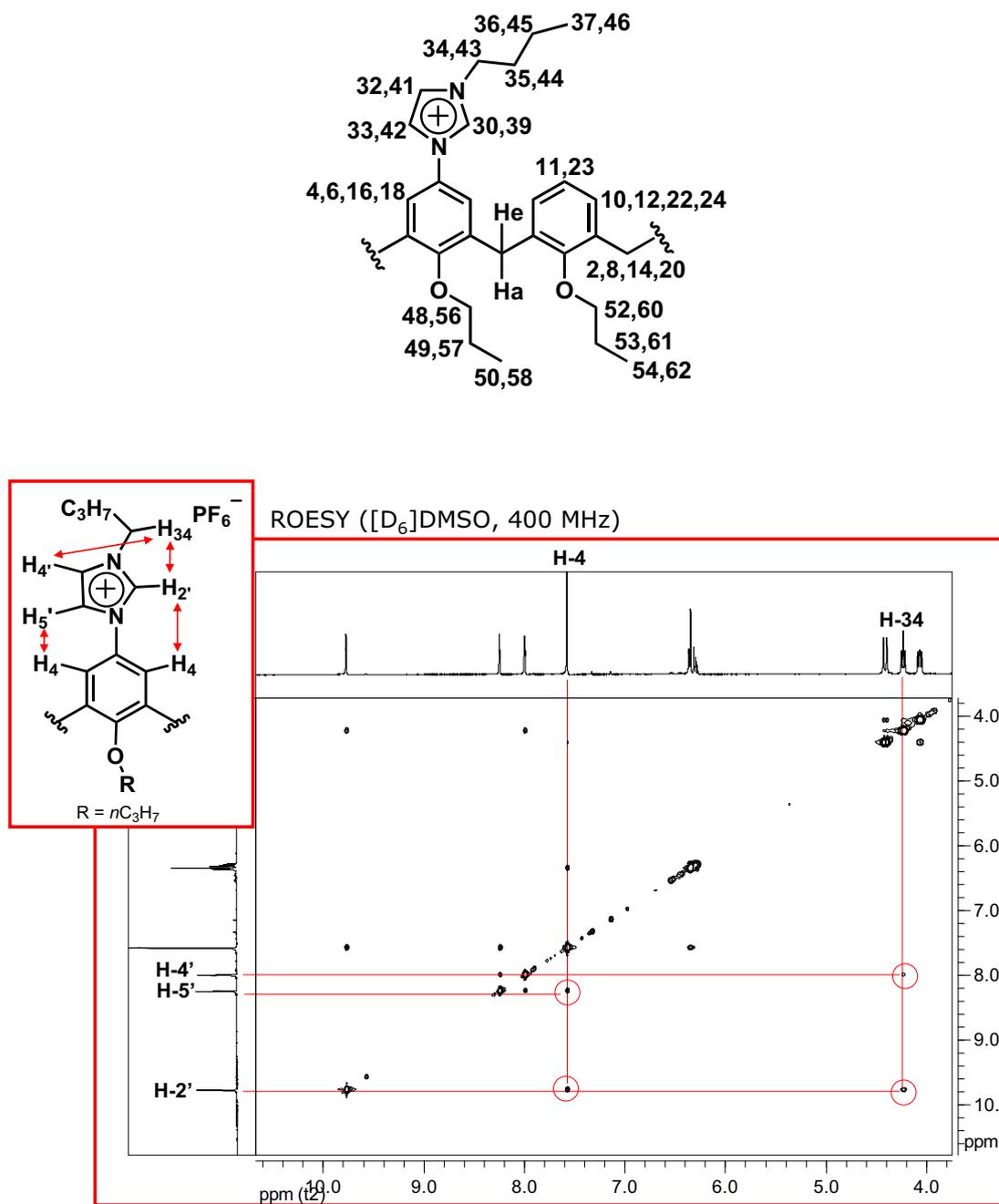


Figure 6.7 Emphasized correlations of **11a**·**2PF₆** in DMSO-*d*₆ at 400MHz.

- **5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dichloride 11a·2Cl**. *Method A*: The product was obtained as a brown solid after crystallization in acetonitrile in the refrigerator (80 %). *Method B*: 97 %. Mp 209 – 211 °C.

- **5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibenzoate 11a·2BzO.** *Method A:* The product was obtained as a brown solid after crystallization in acetonitrile in the refrigerator (48 %). *Method C:* 88 %. Mp 180 – 182 °C.

^1H NMR (400 MHz, CNCD_3): δ (ppm) 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{H}_{37,46}$), 0.98-1.05 (m, 12H, $\text{H}_{49,55}$ and $\text{H}_{52,58}$), 1.27-1.36 (m, 4H, $\text{H}_{36,45}$), 1.79-1.86 (m, 4H, $\text{H}_{35,44}$), 1.91-2.02 (m, 8H, $\text{H}_{48,54}$ and $\text{H}_{51,57}$), 3.27 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H, H_e), 3.86-3.94 (m, 8H, $\text{H}_{47,53}$ and $\text{H}_{50,56}$), 4.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H, $\text{H}_{34,43}$), 4.49 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H, H_a), 6.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{11,23}$), 6.8 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, $\text{H}_{10,12,22,24}$), 7.06 (s, $\text{H}_{4,6,16,18}$), 7.28-7.30 (m, 6H, $\text{H}_{62,64,69,71}$ and $\text{H}_{63,70}$), 7.32 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{33,42}$), 7.47 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{32,41}$), 7.95-7.97 (m, 4H, $\text{H}_{61,65,68,72}$), 10.17 (s, 2H, $\text{H}_{30,39}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, $\text{H}_{37,46}$), 0.88 (t, $J = 4.0$ Hz, 6H, $\text{H}_{54,62}$), 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{H}_{50,58}$), 1.13-1.21 (m, 4H, $\text{H}_{36,45}$), 1.65-1.72 (m, 4H, $\text{H}_{35,44}$), 1.83-1.99 (m, 8H, $\text{H}_{48,56}$ and $\text{H}_{53,61}$), 3.20 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H, H_e), 3.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H, $\text{H}_{48,56}$), 4.02 (t, $J = 8.3$ Hz, 4H, $\text{H}_{52,60}$), 4.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, $\text{H}_{34,43}$), 4.46 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H, H_a), 6.47 (s, 4H, $\text{H}_{4,6,16,18}$), 6.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{11,23}$), 6.76 (s, 2H, $\text{H}_{33,42}$), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H, $\text{H}_{10,12,22,24}$), 7.35-7.38 (m, 6H, $\text{H}_{67,68,69}$ and $\text{H}_{75,76,77}$), 8.09 (s, 2H, $\text{H}_{32,41}$), 8.11-8.13 (m, 4H, $\text{H}_{66,70}$ and $\text{H}_{74,78}$), 10.41 (s, 2H, $\text{H}_{30,39}$).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.7 ($\text{C}_{54,62}$), 10.7 ($\text{C}_{50,58}$), 13.3 ($\text{C}_{37,46}$), 19.4 ($\text{C}_{36,45}$), 22.8 ($\text{C}_{53,61}$), 23.4 ($\text{C}_{49,57}$), 31.0 ($\text{C}_{2,8,14,20}$), 32.7 ($\text{C}_{35,44}$), 49.6 ($\text{C}_{34,43}$), 76.7 ($\text{C}_{52,60}$), 77.5 ($\text{C}_{48,56}$), 118.5 ($\text{C}_{33,42}$), 119.7 ($\text{C}_{4,6,16,18}$), 123.2 ($\text{C}_{11,23}$), 124.3 ($\text{C}_{32,41}$), 129.1 ($\text{C}_{5,17}$), 129.2 ($\text{C}_{68,76}$), 127.4 and 129.4 ($\text{C}_{66,70,74,78}$ and $\text{C}_{67,69,75,77}$), 129.5 ($\text{C}_{10,12,22,24}$), 135.8 ($\text{C}_{1,9,13,21}$), 136.3 ($\text{C}_{30,39}$), 136.4 ($\text{C}_{3,7,15,19}$), 139.9 ($\text{C}_{65,73}$), 156.2 ($\text{C}_{26,28}$), 157.2 ($\text{C}_{25,27}$) and 171.9 ($\text{C}_{64,72}$).

See high resolution mass spectrometry data in the Table 6.2.

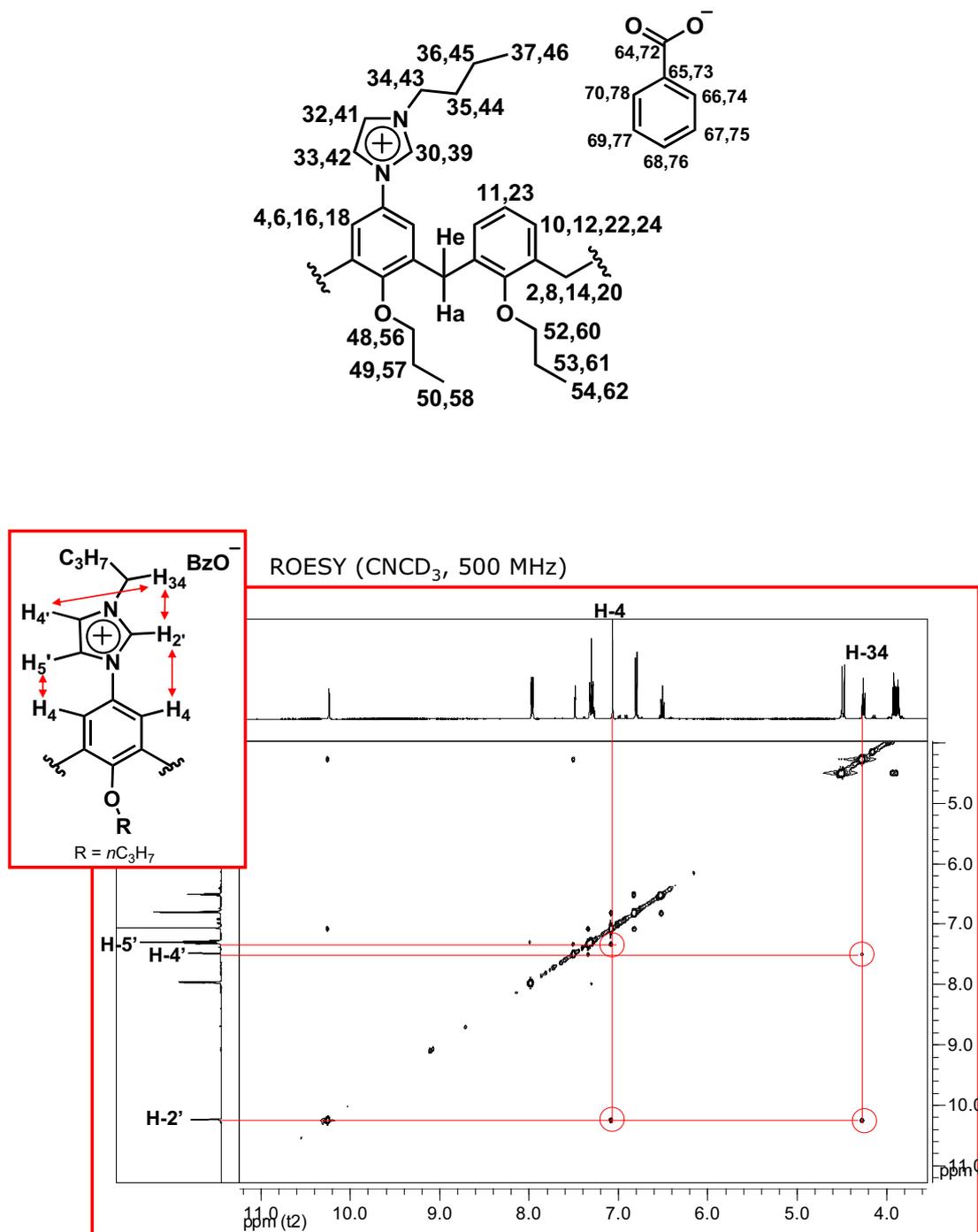
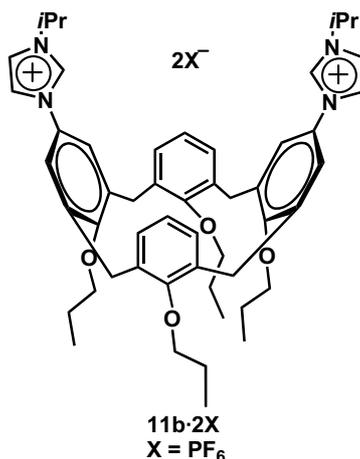


Figure 6.8 Emphasized correlations of **11a·2BzO** in CNCD₃ at 500MHz.

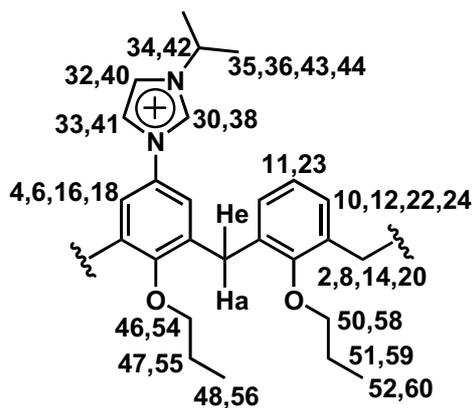


- **5,17-Bis[3-(2-propyl)-1-imidazolium]-25,26,27,28-tetrapropoxy calix[4]arene dihexafluorophosphate 11b-2PF₆.** *Method A:* The product was obtained as a white crystalline solid after crystallization of the methanolic eluates in the refrigerator (53 %). Mp 169 – 171 °C.

¹H NMR (400 MHz, CNCD₃): δ (ppm) 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H, H_{48,56}), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{52,60}), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, H_{35,36,43,44}), 1.98-2.07 (m, 8H, H_{47,55} and H_{51,59}), 3.32 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H, H_e), 3.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, H_{46,54}), 4.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_{50,58}), 4.54 (d, *J* = 13.3 Hz, 4H, H_a), 4.64 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_{34,42}), 6.49 (dd, *J* = 8.2 Hz and *J* = 6.78 Hz, 4H, H_{11,23}), 6.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H_{10,12,22,24}), 7.21 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 7.50 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H_{33,41}), 7.54 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H_{32,40}), 8.79 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H, H_{30,38}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CNCD₃): δ (ppm) 10.3 (C_{48,56}), 10.8 (C_{52,60}), 22.8 (C_{35,36,43,44}), 24.0 and 24.1 (C_{47,55,51,59}), 31.4 (C_{2,8,14,20}), 54.7 (C_{34,42}), 78.0 (C_{46,54}), 78.1 (C_{50,58}), 122.1 (C_{32,40}), 122.4 (C_{33,41}), 122.7 (C_{4,6,16,18}), 123.3 (C_{11,23}), 129.1 (C_{10,12,22,24}), 129.8 (C_{5,17}), 133.8 (C_{30,38}), 134.3 (C_{1,9,13,21}), 139.2 (C_{3,7,15,19}), 156.9 (C_{26,28}) and 159.2 (C_{25,27}).

See high resolution mass spectrometry data in the Table 6.2.



6.8.2 ANION BINDING STUDY

☞ Aggregation study of compounds **11a,b·2X**:

Dicationic calix[4]arenes **11a·2X** [$X = \text{Br}^-$, PF_6^-] and **11b·2X** [$X = \text{Br}^-$, PF_6^-] were examined by ^1H NMR in CDCl_3 , CNCD_3 , CD_3OD , $\text{DMSO-}d_6$ in order to observe the solution aggregation behaviour. The solutions were prepared at different concentrations (*ca.* 3 to 50 mM) and solvents under IR lamp and ^1H NMR spectra were performed at 200 MHz.

Essentially, the comparison between ^1H NMR chemical shifts of protons H-2' of imidazolium moiety for each dication **11a,b·2X** [$X = \text{Br}^-$, PF_6^-] allows to determine the highest concentration in which doesn't appear the phenomenon of the aggregation. We consider that $\Delta\delta < 0.1$ ppm must be attributed to experimental error.

Concentration dependence of ^1H NMR chemical shifts of dications **11a,b·2X** [$X = \text{Br}^-$, PF_6^-] in CD_3CN , CDCl_3 , CD_3OD and $\text{DMSO-}d_6$ (200MHz) at 298 K were examined in Figure 6.9 and compiled in Annex 2, Tables 1.1-4.

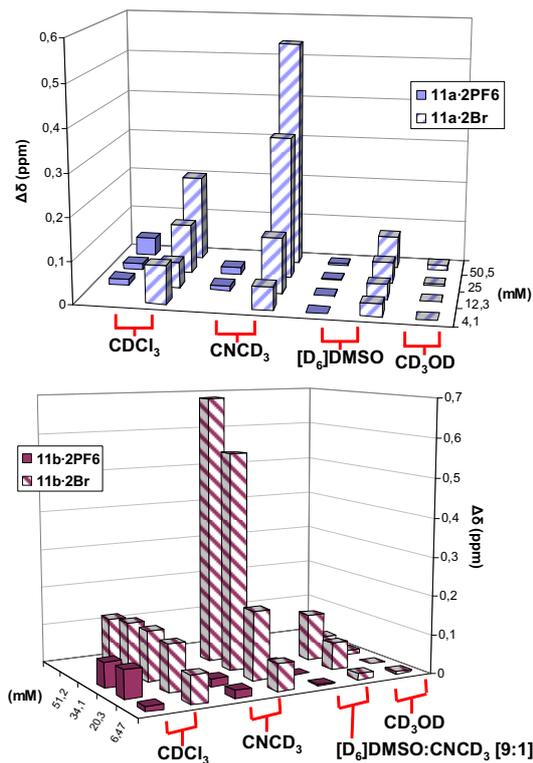


Figure 6.9 Graphic of aggregation behaviour of dicationic calix[4]arenes **11a,b-2X** [$X = \text{Br}^-$, PF_6^-] in CDCl_3 , CNCD_3 , CD_3OD and $\text{DMSO-}d_6$.

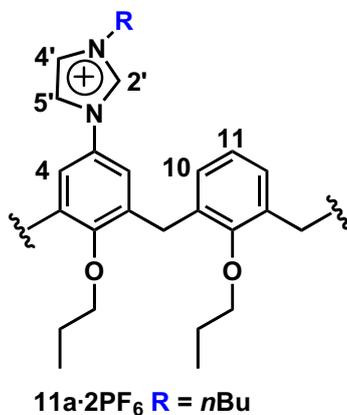
☞ Titration method by ^1H NMR technique:

General Procedure <04JA5030>. All NMR experiments were performed on a Varian Gemini 300 MHz or Mercury 400 MHz spectrometers at 298 K. All anions were added as TBA salts. A solution (ca. 6 or 4 mM) of hosts **11a,b-2PF₆** (4.5 μmol) in CNCD_3 or $\text{DMSO-}d_6^2$ (0.7 mL) was used and aliquots of the anion solution (0.045 mmol/L) were then added (20 x 10 μL , 10 x 50 μL) so that seven equivalents of the anion in total were used (when saturation was observed). Spectra were recorded after each addition, and the sample shaken thoroughly before measurement. The resulting titration data were analysed by WinEQNMR computer program <93JCS(D)311> to attempt binding constants. The chemical shift data are compiled in Tables 6.3 and 6.4.

Titration Curves obtained from the representation of variation of chemical shift of proton H-2' of the imidazolium units against the addition of equivalents of ligand for every titration assay are compiled in Chapter 4.

² $\text{DMSO-}d_6$: CNCD_3 [9:1] for **11b-2PF₆**.

Table 6.3 ^1H NMR chemical shifts of dication **11a**· 2PF_6 observed at 300 MHz in CNCD_3 and $\text{DMSO-}d_6$ at host initial concentration of ca. 6 mM with the accumulative addition of 0.1 equivalents of the tetrabutylammonium salt (TBA·X) at 298K³:



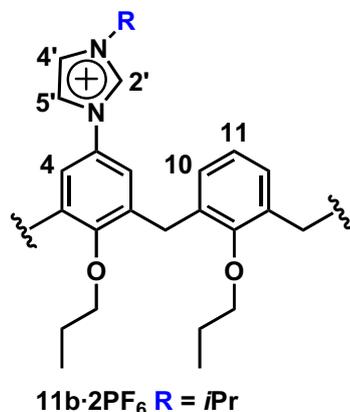
CNCD_3 ^[b]							
Ligand	[R]:[L]	H-2'	H-4'	H-5'	H-4	H-10	H-11
-	-	8.72	7.45	7.45	7.14	6.61	6.51
TBA·Cl	[1:2]	9.61	7.53	7.4	7.15	6.75	6.56
TBA·Br	[1:2]	9.34	7.53	7.38	7.13	6.75	6.58
TBA·CN	[1:2]	9.29	7.48	7.37	7.1	6.74	6.58
TBA·Acetate	[1:2]	10.06	7.45	7.33	7.09	6.81	6.63
TBA·Benzoate	[1:2]	10.17	7.48	7.32	7.06	6.80	6.51
TBA ₂ ·Malonate	[1:2]	9.76	7.51	7.31	7.06	6.83	6.63

$\text{DMSO-}d_6$ ^[b]							
Ligand	[R]:[L]	H-2'	H-4'	H-5'	H-4	H-10	H-11
-	-	9.78	8.01	8.26	7.59	6.37	6.30
TBA·Cl	[1:2]	9.89	8.03	8.28	7.61	6.38	6.31
TBA·Br	[1:2]	9.82	8.01	8.26	7.59	6.37	6.30
TBA·CN	[1:2]	9.84	8.01	8.26	7.59	6.37	6.31
TBA·H ₂ PO ₄	[1:2]	10.06	8.01	8.19	7.58	6.44	6.34
TBA·Acetate	[1:2]	10.09	8.01	8.26	7.61	6.39	6.31
TBA·Benzoate	[1:2]	10.07	8.02	8.27	7.61	6.39	6.29
TBA ₂ ·Terephthalate	[1:2]	9.85	[c]	8.27	7.60	6.37	6.30
TBA ₂ ·Malonate	[1:2]	10.51	7.93	8.03	7.53	6.53	6.39
TBA ₂ ·Succinate	[1:2]	10.01	8.00	8.24	7.6	6.39	6.31

[a] Chemical shift (δ , ppm) at 2 equiv. of added ligand. [b] The equivalent proton atoms are abbreviated, i.e., H-4 = H-4,6,16,18. [c] Signal coincident with terephthalate proton atoms.

³ For extended data see Annex 2, Tables 2.1-7 (CNCD_3) and 2.8-16 ($\text{DMSO-}d_6$).

Table 6.4 ^1H NMR chemical shifts of dication **11b**· 2PF_6 observed at 300 MHz in CNCD_3 and $\text{DMSO-}d_6$: CNCD_3 [9:1] at host initial concentration of ca. 4 mM with the accumulative addition of 0.1 equivalents of the tetrabutylammonium salt (TBA·X) at 298K⁴:



CNCD_3 ^[b]							
Ligand	[R]:[L]	H-2'	H-4'	H-5'	H-4	H-10	H-11
-	-	8.80	7.54	7.54	7.23	6.55	6.46
TBA·Cl	[1:2]	9.59	7.59	7.54	7.32	6.64	6.44
TBA·Br	[1:2]	9.19	7.58	7.52	7.57	6.92	6.78
TBA·CN	[1:2]	9.24	7.55	7.50	7.27	6.62	6.41
TBA·Acetate	[1:2]	9.65	7.54	7.50	7.27	6.64	6.47
TBA·Benzoate	[1:2]	9.83	7.54	7.52	7.27	6.92	6.71
TBA ₂ ·Malonate	[1:2]	9.57	7.58	7.51	7.27	6.67	6.46
TBA ₂ ·Succinate	[1:2]	9.48	7.58	7.53	7.28	6.64	6.47

$\text{DMSO-}d_6$: CNCD_3 [9:1] ^[b]							
Ligand	[R]:[L]	H-2'	H-4'	H-5'	H-4	H-10	H-11
-	-	9.78	8.1	8.28	7.62	6.36	6.29
TBA·Cl	[1:2]	9.82	8.12	8.3	7.65	6.37	6.30
TBA·Br	[1:2]	9.79	8.11	8.3	7.64	6.37	6.30
TBA·CN	[1:2]	9.83	8.11	8.28	7.66	6.37	6.28
TBA·H ₂ PO ₄	[1:2]	9.80	8.11	8.29	7.65	6.37	6.30
TBA·Acetate	[1:2]	9.91	8.11	8.29	7.66	6.38	6.3
TBA·Benzoate	[1:2]	9.86	8.11	8.3	7.64	6.37	6.3
TBA ₂ ·Terephthalate	[1:2]	10.14	8.11	8.3	7.68	6.39	6.28
TBA ₂ ·Malonate	[1:2]	9.88	8.09	8.28	7.64	6.35	b.b
TBA ₂ ·Succinate	[1:2]	9.83	8.11	8.3	7.65	6.37	6.30

[a] Chemical shift (δ , ppm) at 2 equiv. of added ligand. [b] The equivalent proton atoms are abbreviated, i.e., H-4 = H-4,6,16,18.

⁴ For extended data see Annex 2, Tables 2.17-25 (CNCD_3) and 2.26-33 ($\text{DMSO-}d_6$).

☞ **Determination of thermodynamic parameters:**

Association constant (K_{ass}) values were determined by non-linear least squares fit of the data obtained in titration method using the program WinEQNMR <93JCS(D)311>.

The graphics obtained on *Fit Plots* (obtained from the representation of variation of chemical shift of proton C(2')-H of imidazolium units against the addition of equivalents of titrant) and *Conc Plots* (obtained from the representation of variation of complexed fraction of different species on system against concentration) are shown in Annex 2.

Free energies of complexation were calculated according next formulation:

$$-\Delta G^{\circ} = -R \cdot T \cdot \ln K_{ass}$$

T: temperature (Kelvin grades)
R: specific gases constant ($\text{KJ} \cdot (\text{K} \cdot \text{mol})^{-1}$)

All values are summarized in Tables 4.2 and 4.4 of Chapter 4.

☞ **Determination of complex stoichiometry by Job's Plot Method:**

Determination of complex stoichiometry was carried out by *Job's Plot Method* <28LA113> using values obtained in titration assays, it means that we obtained a graphic of complexation model by representation of the multiplication between variation of chemical shift and the molar fraction " $\Delta\delta \cdot X_R$ " of dicationic calixarenes **11a,b-2PF₆** against molar fraction " $X \text{ TBA} \cdot X$ " of titrant. The data were calculated by excel program.

Whose assays that were considered ambiguous were repeated obtaining the data by recording the ¹H NMR spectra of different dissolutions of the selected dicationic calix[4]arene with 0.0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75 and 2 equivalents of the corresponding TBA·X salts in different tubes. Data are summarized in Table 6.4 and 6.5 and Graphics 6.1-5 (see Annex 2, Tables 3.1-13).

Table 6.5 Determination of complex stoichiometry of dicationic calixarene **11a**·2PF₆ (X_R) and TBA·X (X_L) in CNCD₃ and DMSO-*d*₆ at 300 MHz by Job's Plot Method^[a].

CNCD ₃					
Ligand	Stoichiometry	X_R	X_L	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta \cdot X_R$
TBA·Cl	[1:1]	0.455	0.545	0.691	0.314
TBA·Br	[1:1]	0.455	0.545	0.488	0.222
TBA·CN	[1:1]	0.455	0.545	0.43	0.195
TBA·Acetate ^[b]	[1:1]	0.454	0.545	1.123	0.51
TBA·Benzoate	[1:1]	0.477	0.523	1.109	0.529
TBA ₂ ·Malonate	[1:1]	0.507	0.493	0.779	0.395

DMSO- <i>d</i> ₆					
Ligand	Stoichiometry	X_R	X_L	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta \cdot X_R$
TBA·Cl	[1:2]	0.357	0.643	0.101	0.036
TBA·H ₂ PO ₄	[1:2]	0.385	0.615	0.269	0.103
TBA·Acetate	[c]	—	—	—	—
TBA·Benzoate	[1:2]	0.385	0.615	0.253	0.097
TBA ₂ ·Malonate	[c]	—	—	—	—
TBA ₂ ·Succinate	[1:2]	0.211	0.789	0.336	0.071

[a] Accepted deviation of ± 5 %. Data obtained of protons atoms C(2')-H of imidazolium units in titration assays. [b] Data recorded of different spectra tubes. [c] Combination of stoichiometries.

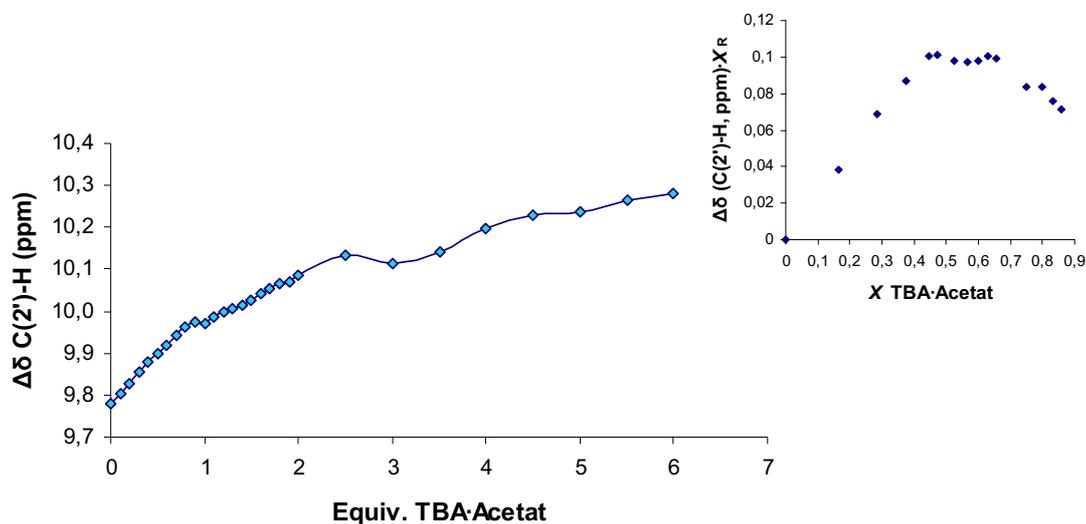


Figure 6.10 Complexation Isotherm and corresponding Job Plot of calixarene **11a**·2PF₆ (ca. 6 mM) with the accumulative addition of TBA·Acetate in DMSO-*d*₆ at 300MHz, example of combination of stoichiometries.

Figure 6.11 Job's plots for the complexation of receptors **11a**·**2PF₆** with the corresponding TBA salts in **CNCD₃**: complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest:

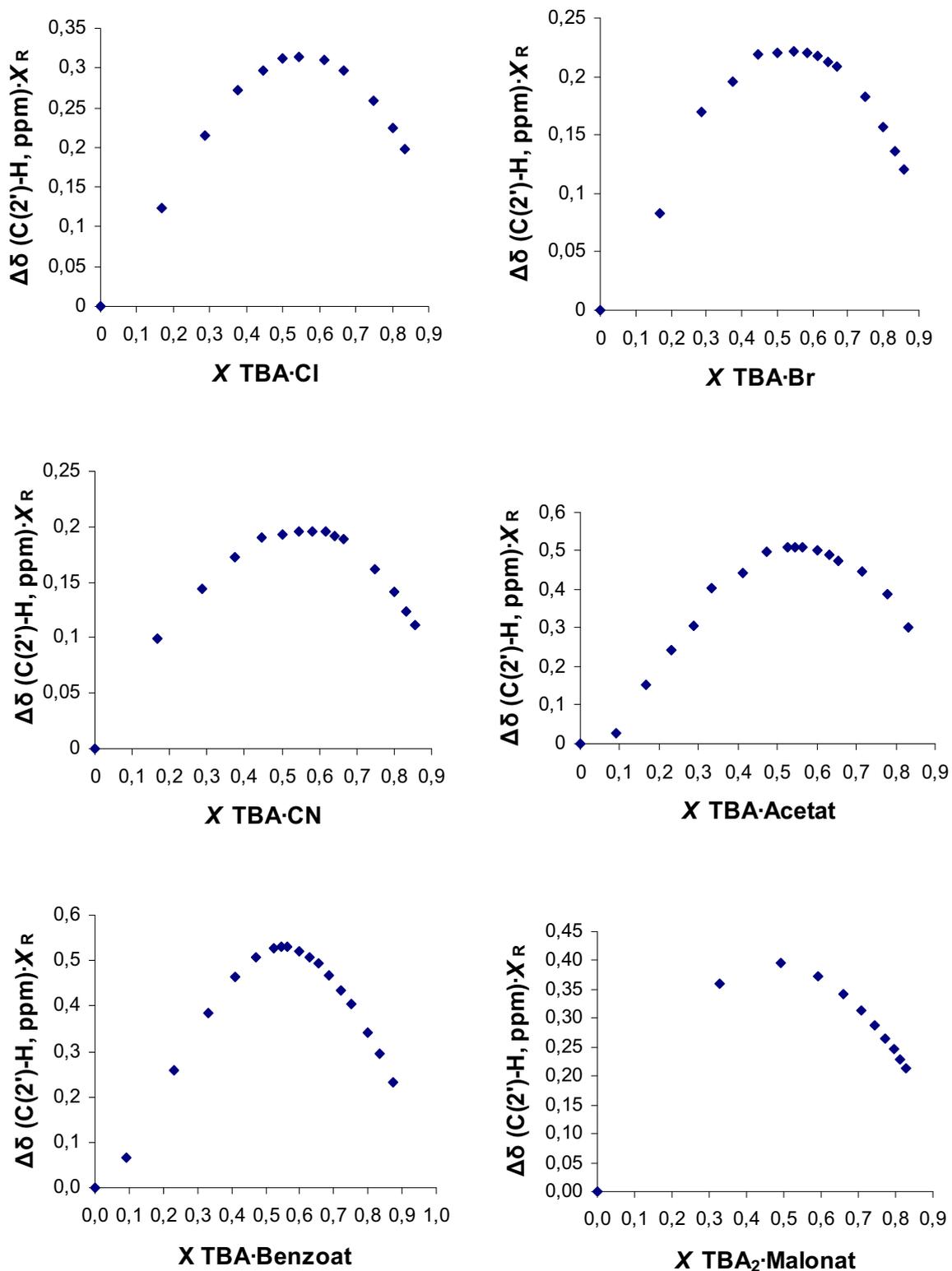


Figure 6.12 Job's plots for the complexation of receptors **11a**·**2PF₆** with the corresponding TBA salts in DMSO-*d*₆: complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest:

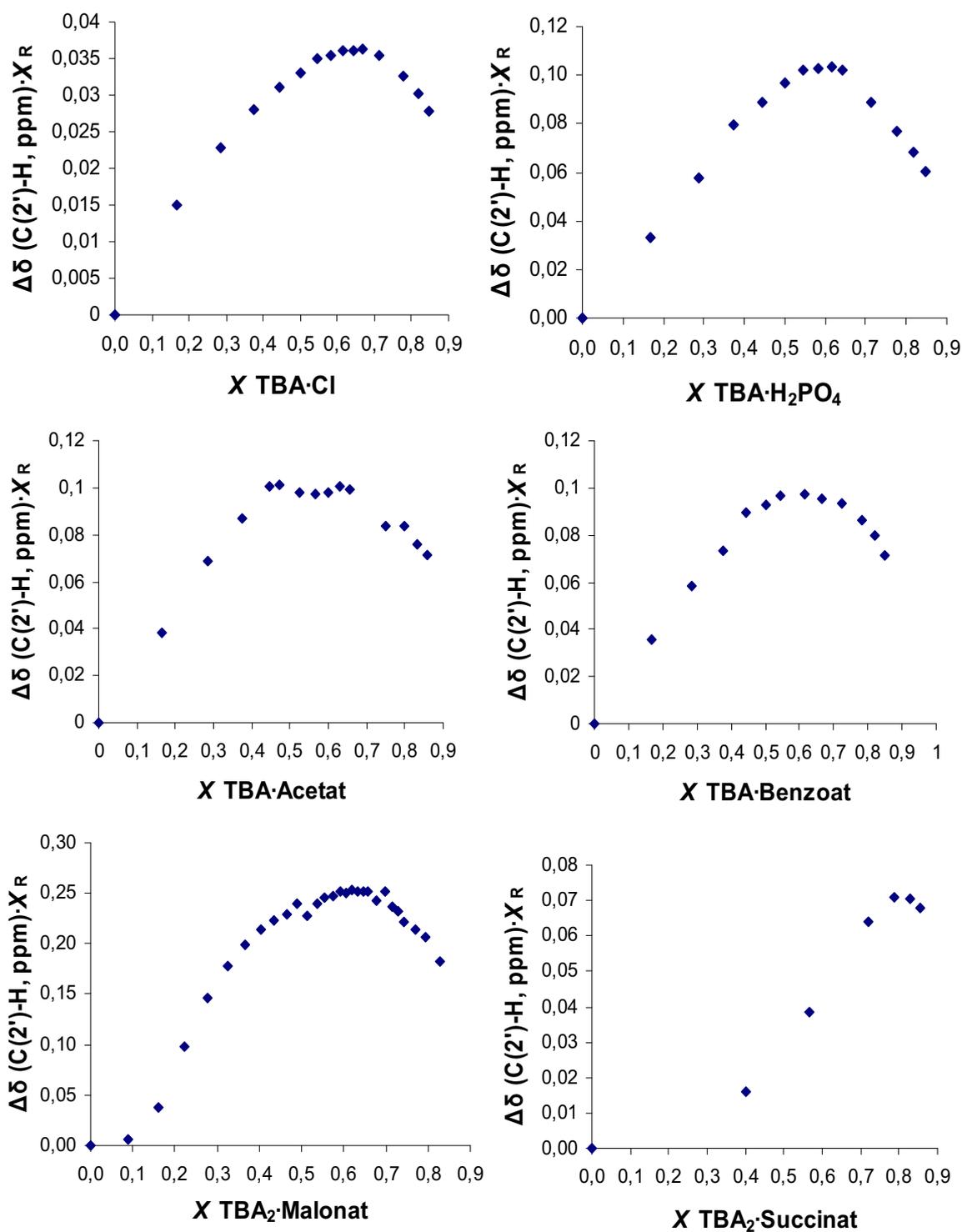


Table 6.6 Determination of complex stoichiometry of dicationic calixarene **11b**·**2PF₆** (X_R) and TBA·X (X_L) in CNCD₃ and DMSO-*d*₆:CNCD₃ [9:1] at 300 MHz by Job's Plot Method^[a].

		CNCD ₃				
Ligand	Stoichiometry	X_R	X_L	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta \cdot X_R$	
TBA·Cl	[1:1]	0.457	0.543	0.629	0.275	
TBA·Br	[1:2]	0.359	0.641	0.370	0.133	
TBA·CN	[1:1]	0.484	0.516	0.332	0.161	
TBA·Acetate	[1:2]	0.364	0.636	0.818	0.298	
TBA·Benzoate	[1:2]	0.371	0.629	0.949	0.352	
TBA ₂ ·Malonate	[1:1]	0.463	0.537	0.620	0.287	
TBA ₂ ·Succinate	[1:2]	0.357	0.643	0.646	0.231	

		DMSO- <i>d</i> ₆ :CNCD ₃ [9:1]				
Ligand	Stoichiometry	X_R	X_L	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta \cdot X_R$	
TBA·Acetate	[1:2]	0.228	0.772	0.216	0.049	
TBA ₂ ·Malonate	[1:2]	0.256	0.744	0.152	0.039	
TBA ₂ ·Terephthalate	[1:2]	0.366	0.634	0.342	0.125	

[a] Accepted deviation of ± 5 %. Data obtained of protons atoms C(2')-H of imidazolium units in titration assays.

Figure 6.13 Job's plots for the complexation of receptors **11b**·**2PF₆** with the corresponding TBA salts in **CNCD₃**: complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest:

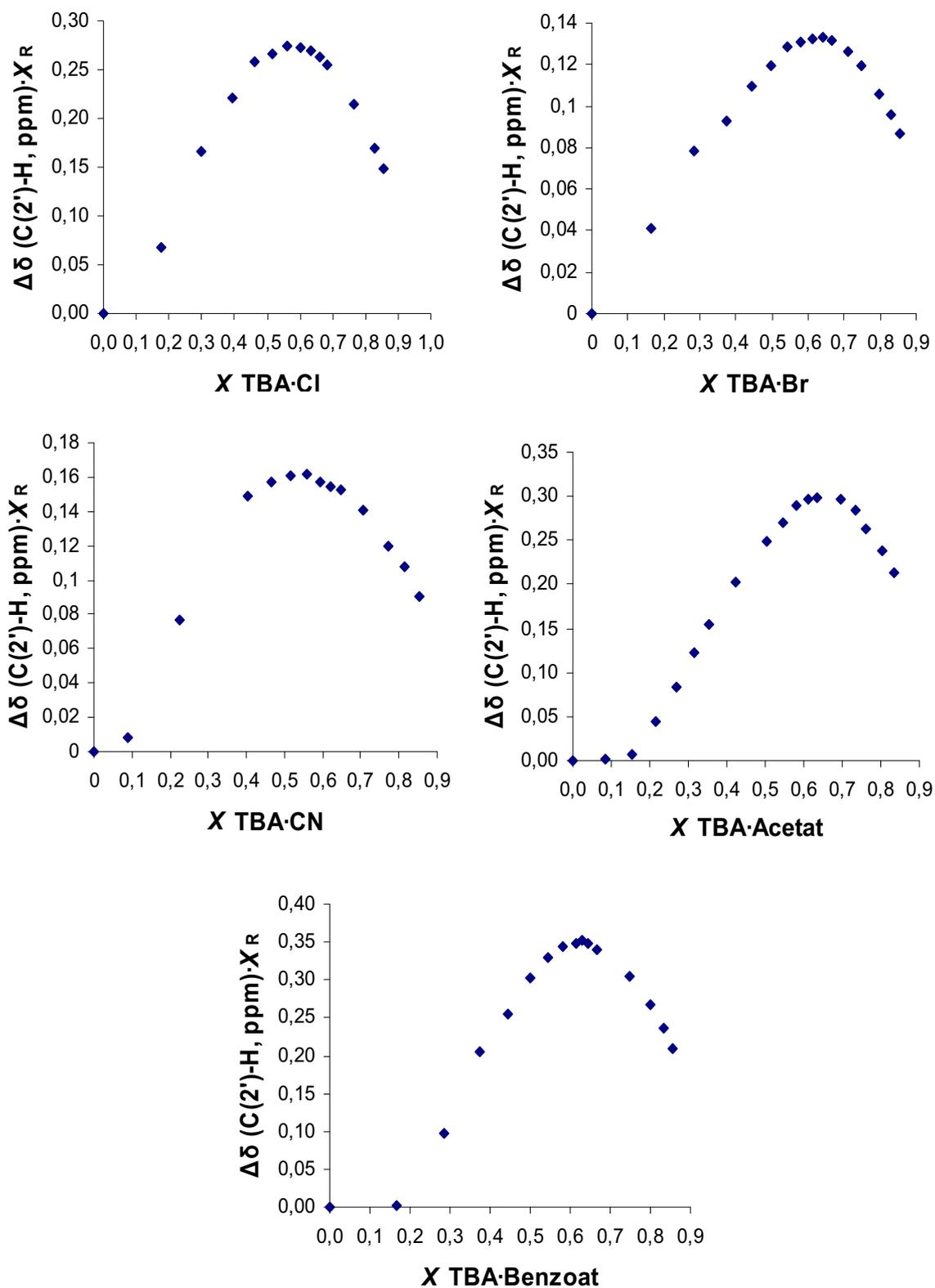


Figure 6.14 Job's plots for the complexation of receptors **11b**·**2PF₆** with the corresponding TBA salts in CNCD_3 : complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest (continuation):

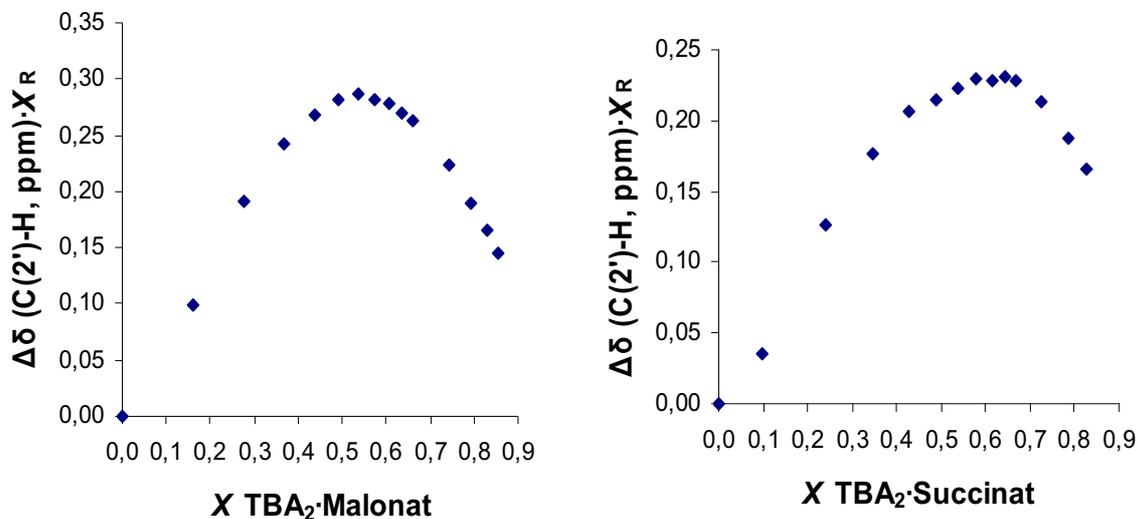
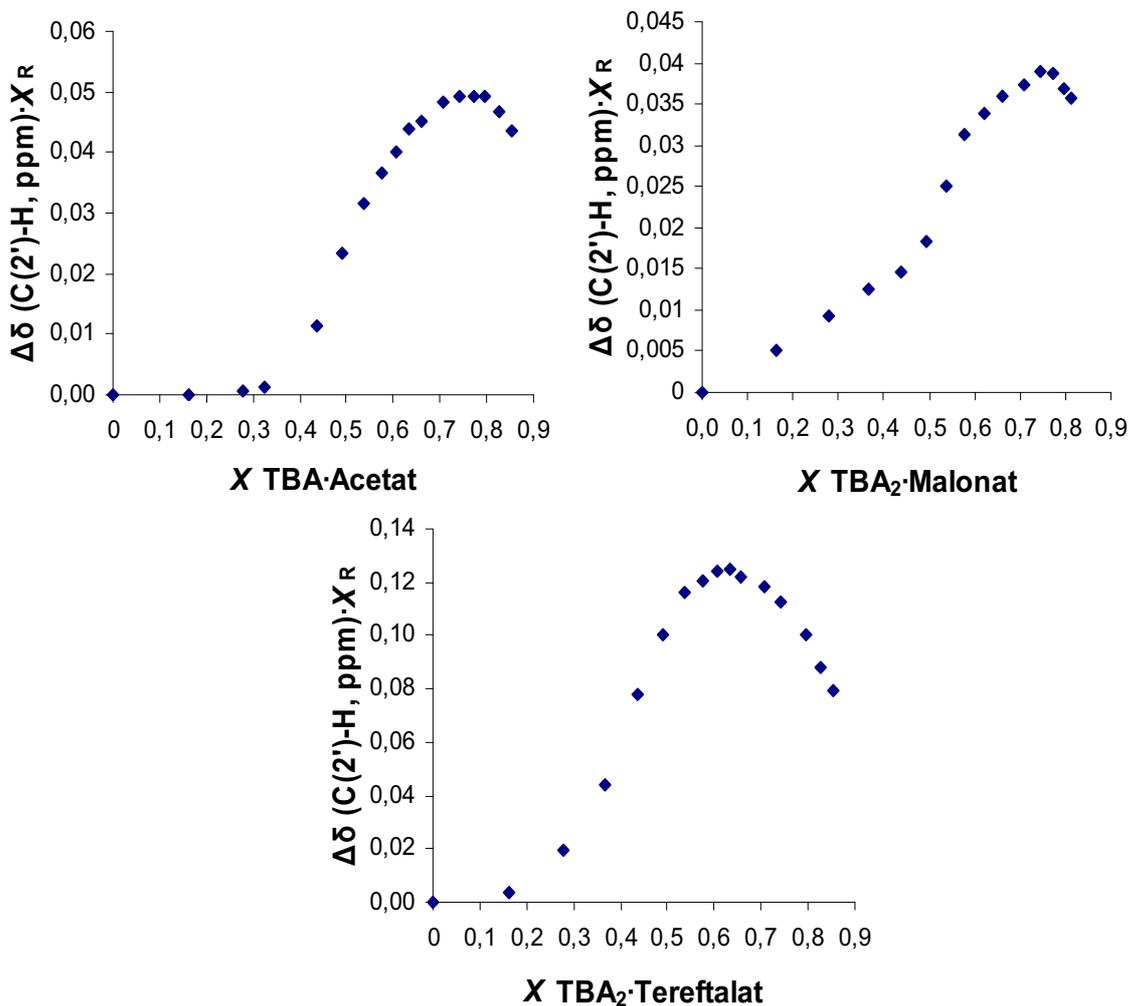


Figure 6.15 Job's plots for the complexation of receptors **11b**·**2PF₆** with the corresponding TBA salts in $\text{DMSO-}d_6$: CNCD_3 [9:1]: complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest:



6.8.3 ANION MOLECULAR RECOGNITION: COMPETITION STUDY:

According to general procedure, bis(imidazolium)-calix[4]arenes **11a-2Cl**, **11a-2Br** and **11a-2BzO** were examined by ^1H NMR in CNCD_3 , in order to observe the solution aggregation behaviour. The solutions were prepared at different concentrations (ca. 1 to 60 mM) under IR lamp and ^1H NMR spectra were performed at 400 MHz.

The comparison between ^1H NMR chemical shifts of protons C(2')-H of imidazolium units allows to determine the highest concentration in which doesn't appear the phenomenon of the aggregation.

Concentration dependence of ^1H NMR chemical shifts of dications **11a-2X** [$\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- or BzO^-] in CD_3CN (300MHz) at 298 K were compiled in Annex 2, Table 4.1-2.

According to general procedure for titration method: The selected imidazolium salt **11a-2X** [$\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- or BzO^-] (1.7 μmol) dissolved in CNCD_3 (0.7 mL) was prepared in spectra tube. ^1H NMR titrations were performed by the addition of 20 μL (0.2 equiv. of the anion) aliquots of a solution of the selected tetrabutylammonium salt $\text{TBA}\cdot\text{X}$ [$\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- or BzO^-] (ca. 17.25 μmol) in CNCD_3 (1.0 mL) until saturation occurred.

^1H NMR chemical shifts of dication **11a-2X** [$\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- or BzO^-] in CNCD_3 with the accumulative addition of the tetrabutylammonium salt ($\text{TBA}\cdot\text{X}$, $\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- and BzO^-) at 298K (400 MHz) were compiled in Annex 2, Tables 5.1-6.

Association constant (K_{ass}) values were determined by non-linear least squares fit of the data obtained in titration method using the program WinEQNMR <93JCS(D)311>.

All values are summarized in Table 6.7.

Table 6.7 Association constants (M^{-1}) of 5,17-bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dication **11a** - Anion Complexes based on 1H NMR Experiments (400 MHz)^[a,b].

Anion	11a·2Cl	11a·2Br	11a·2BzO
Cl^-	-	277	[c]
Br^-	[c]	-	52
$C_6H_5COO^-$	112	174 ^[d]	-

[a] At 298K. $\Delta\delta$ (ppm) values correspond to the chemical shift change of C(2')-H signal of the imidazolium moieties induced on addition of one and two equivalents of TBA anion salt. Association constant errors $\leq 15\%$. [b] In CD_3CN . [c] When $\Delta\delta < 0.1$ ppm data were not processed. [d] K_{ass} error = 28%.

6.9 IMIDAZOLYL-CALIX[4]ARENE-CROWN-5 DERIVATIVES: EVALUATION OF ION-PAIR BINDING PROPERTIES

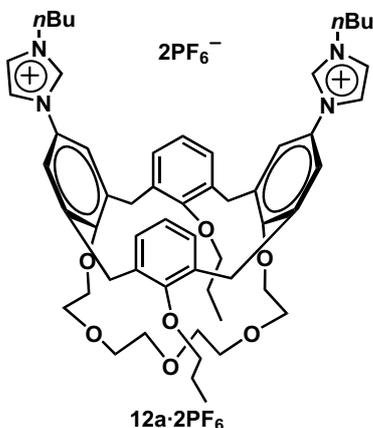
Materials

Solvents: Methanol was distilled prior to use. Acetonitrile was used as received. $CDCl_3$ and CD_3OD were used on disposable ampoules of 5 mL. Deuterated solvents $CNCD_3$ and $DMSO-d_6$ were utilized on disposable ampoules of 0.75 mL.

Commercially available products: Amberlite IRA-400 (Supelco[®], hydroxide form), HPF_6 , $NaClO_4$, KPF_6 , NH_4ClO_4 and $CsClO_4$ were used as received. (purchased from Aldrich[®]). Tetrabutylammonium salts: TBA·Cl, TBA·Br, TBA·Hydrogenphosphate, TBA·Acetate and TBA·Benzoate were dried for 24h under dessiccator under anhydrous conditions (over KOH pellets and P_2O_5) and then immediately used (all of them were purchased from Aldrich[®]).

6.9.1 PREPARATION OF 12a·2PF₆.

- **5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-crown-5 dibromide 12a·2PF₆.**



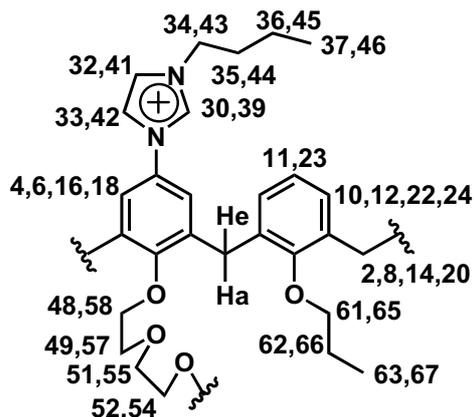
A solution of dicationic calix[4]arene **12a·2Br** (0.175 mmol) in methanol (3 mL) was passed through a column packed with a strongly basic anion-exchange resin (Amberlite IRA-400, Supelco[®], OH⁻ form). The neutral eluates were acidified to pH = 3 with a 1% v/v acid solution of hexafluorophosphoric acid and then put in the refrigerator until a white crystalline solid precipitates (2-3 days). Obtaining

5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-crown-5 dihexafluorophosphate **12a·2PF₆** (0.190 g, 96 %). Mp: 228 – 230 °C.

¹H NMR (400 MHz, CNCD₃): δ (ppm) 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{37,46}), 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{63,67}), 1.38-1.47 (m, 4H, H_{36,46}), 1.89-1.97 (m, 8H, H_{35,44} and H_{62,66}), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H, H_e), 3.71-3.77 (m, 12H, H_{51,52,54,55} and H_{61,65}), 4.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H, H_{49,57}), 4.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, H_{34,43}), 4.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H, H_{48,58}), 4.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H, H_a), 6.34 (m, 6H, H_{10,12,22,24} and H_{11,23}), 7.46 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 7.58 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H_{32,41}), 7.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H_{33,42}), 8.90 (s, 2H, H_{30,39}).

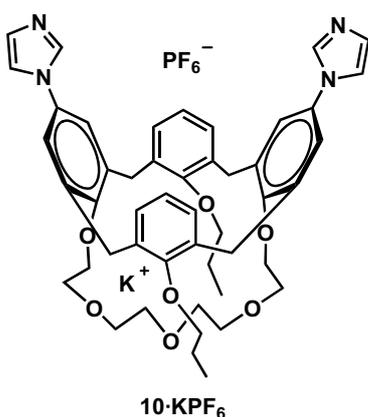
¹³C NMR (100.6 MHz, CNCD₃): δ (ppm) 11.8 (C_{63,67}), 14.3 (C_{37,46}), 20.6 (C_{36,45}), 24.8 (C_{62,66}), 31.9 (C_{2,8,14,20}), 33.0 (C_{35,44}), 51.4 (C_{34,43}), 70.4 (C_{49,57}), 72.4 (C_{51,52,54,55}), 74.9 (C_{48,58}), 79.2 (C_{61,65}), 123.3 (C_{11,23}), 124.0 (C_{32,41}), 124.1 (C_{4,6,16,18}), 124.7 (C_{33,42}), 129.4 (C_{10,12,22,24}), 130.8 (C_{5,17}), 134.0 (C_{1,9,13,21}), 135.8 (C_{30,39}), 140.2 (C_{3,7,15,19}), 156.8 (C_{25,27}), 160.7 (C_{26,28}).

See mass spectrometry and high resolution mass spectrometry data in Tables 6.1 and 6.2.



6.9.2 POTASSIUM COMPLEXES: SYNTHESIS OF 10·KPF₆ AND 12a·KPF₆·2PF₆.

- 5,17-Di(imidazol-1-yl)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5·KPF₆ “cone conformation” 10·KPF₆



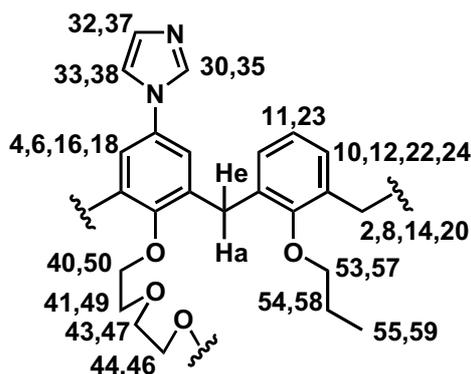
A solution of 5,17-di(imidazol-1-yl)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5 **10** (0.28 g, 0.035 mmol) in methanol (4 mL) was mixed with 1 equiv. of KPF₆ (15 mg, 0.005 mmol) and stirred magnetically during 30 minutes, then white solid precipitates. Pure 5,17-Di(imidazol-1-yl)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5·KPF₆ **10·KPF₆** was obtained after filtration (0.278 g, 80 %

of yield). Mp: 259 – 260 °C

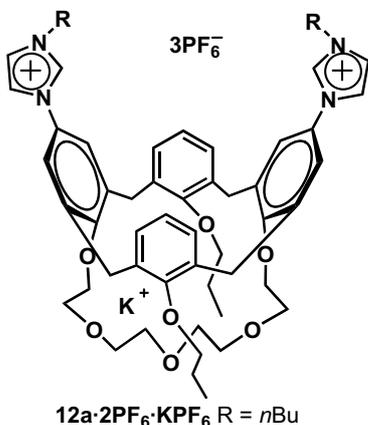
¹H NMR (400 MHz, CNCD₃): δ (ppm) 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{55,59}), 1.88-1.98 (m, 4H, H_{54,58}), 3.57 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H, H_e), 3.85 (m, 4H, H_{44,46}), 3.90 (m, 4H, H_{43,47}), 3.95 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H, H_{53,57}), 4.01 (m, 4H, H_{41,49}), 4.1 (m, 4H, H_{40,50}), 4.49 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H, H_a), 6.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{11,23}), 7.07 (b.b, 2 H, H_{32,37}), 7.36 (b.b, 4H, H_{10,12,22,24}), 7.40 (m, 6H, H_{4,6,16,18} and H_{33,38}), 7.79 (b.b, 2H, H_{30,35}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CNCD_3): δ (ppm) 10.5 ($\text{C}_{55,59}$), 24.2 ($\text{C}_{54,58}$), 30.6 ($\text{C}_{2,8,14,20}$), 71.4 and 71.8 ($\text{C}_{40,50}$ and $\text{C}_{41,49}$), 72.3 ($\text{C}_{43,44,46,47}$), 80.6 ($\text{C}_{53,57}$), 123.2 ($\text{C}_{33,38}$ and $\text{C}_{4,6,16,18}$), 127.3 ($\text{C}_{32,37}$), 130.8 ($\text{C}_{11,23}$, $\text{C}_{10,12,22,24}$ and $\text{C}_{1,9,13,21}$), 136.5 ($\text{C}_{5,17}$ and $\text{C}_{30,35}$), 138.8 ($\text{C}_{3,7,15,19}$), 154.6 ($\text{C}_{25,27}$ and $\text{C}_{26,28}$).

See high resolution mass spectrometry data in Table 6.2.



- **5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5-KPF₆ dihexafluorophosphate **12a**·2PF₆ KPF₆.**



METHOD A: A solution of 5,17-bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5 dihexafluorophosphate **12a**·2PF₆ (0.024 g, 0.019 mmol) in acetonitrile (5 mL) was mixed with 1 equiv. of KPF₆ (3.7 mg, 0.02 mmol) and stirred magnetically during 8 hours. Pure complex **12a**·2PF₆·KPF₆ was obtained after evaporation under vacuum (0.026 g, 99 %).

METHOD B: A solution of 5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,27-di-*n*-propoxycalix[4]arene-26,28-crown-5 dibromide **12a**·2Br (0.254 g, 0.237 mmol) in methanol (5 mL) was passed through a column packed with a strongly basic anion-exchange resin Amberlite IRA-400 (Supelco[®], OH⁻ form). The neutral eluates were mixed with a solution of 1 equiv. of KPF₆ (0.043 g, 0.233 mmol) and acidified to pH = 3 with few drops of hexafluorophosphoric acid solution. A

6.9.3 ANION RECOGNITION OF BIS(IMIDAZOLIUM)-CALIX[4]ARENE-CROWN-5-**12a**·**2PF₆**:

☞ Aggregation study:

According to general procedure, non-aggregation concentration was determined for **12a**·**2Br** and **12a**·**2PF₆** in CNCD₃ and DMSO-*d*₆, (300 MHz) at 298 K (see Annex 3, Tables 1.2 and 1.4).

☞ Titration method by ¹H NMR technique:

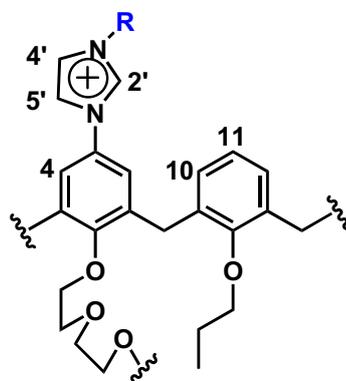
All NMR experiments were performed in Mercury 400 MHz spectrometer at 298 K. All anions were added as TBA salts. A solution (ca. 2 mM) of host **12a**·**2PF₆** (1.4 μmol) in CNCD₃ or DMSO-*d*₆ (0.7 mL) was used and aliquots of the anion solution (70 mmol/L) were then added (6 x 20 μL) so that six equivalents of the anion in total were used (when saturation was observed). Spectra were recorded after each addition, and the sample shaken thoroughly before measurement. The resulting titration data were analysed by WinEQNMR computer program <93JCS(D)311> to attempt binding constants. All values are summarized in Table 4.6 in Chapter 4.

Titration Curves obtained from the representation of variation of chemical shift of proton H-2' of the imidazolium units against the addition of equivalents of ligand for every titration assay are compiled in Chapter 4.

¹H NMR chemical shifts of calix[4]arene-crown-5 **12a**·**2PF₆** in CNCD₃ or DMSO-*d*₆ with the accumulative addition of 1 equivalent of selected tetrabutylammonium salt [TBA·X, X = Cl⁻, Br⁻, H₂PO₄⁻, AcO⁻ and BzO⁻] at 298K (300 or 400 MHz) were summarized in Table 6.8 and in Annex 3, Tables 2.1-4 or Tables 2.5-9, respectively.

Confirmation of complex stoichiometry was carried out by *Job's Plot Method* using values obtained in titration assays (see Table 6.9 and Figure 6.15 and 6.16), and Annex 3, Tables 3.1-2.

Table 6.8 ^1H NMR chemical shifts of dication **12a**· 2PF_6 observed at 300 or 400 MHz in CNCD_3 and $\text{DMSO-}d_6$ at host initial concentration of ca. 2 mM with the accumulative addition of 0.5 equivalents of the tetrabutylammonium salt (TBA·X) at 298K⁵:



12a· 2X R = nBu

CNCD_3 ^[b]							
Ligand	[R]:[L]	H-2'	H-4'	H-5'	H-4	H-10	H-11
-	-	8.90	7.58	7.8	7.46	6.37	6.33
TBA·Cl	[1:2]	9.46	7.59	7.83	7.55	6.37	6.31
TBA·Br	[1:2]	9.30	7.59	7.83	7.54	6.39	6.32
TBA·Acetate	[1:2]	10.14	7.56	7.82	7.62	6.41	6.3
TBA·Benzoate	[1:2]	10.1	7.57	7.83	7.61	6.40	6.27

$\text{DMSO-}d_6$ ^[b]							
Ligand	[R]:[L]	H-2'	H-4'	H-5'	H-4	H-10	H-11
-	-	9.844	8.048	8.354	7.687	6.327	6.276
TBA·Cl	[1:2]	9.850	8.041	8.348	7.683	6.320	6.266
TBA·Br	[1:2]	9.850	8.042	8.349	7.684	6.321	6.267
TBA·H ₂ PO ₄	[1:2]	9.911	8.041	8.348	7.692	6.324	6.267
TBA·Acetate	[1:2]	9.983	8.039	8.352	7.701	6.326	6.269
TBA·Benzoate	[1:2]	9.963	8.041	8.353	7.696	6.324	6.261

[a] Chemical shift (δ , ppm) at 2 equiv. of added ligand. [b] The equivalent proton atoms are abbreviated, i.e., H-4 = H-4,6,16,18.

⁵ For extended data see Annex 3, Tables 2.1-4 (CNCD_3) and 2.5-9 ($\text{DMSO-}d_6$).

Table 6.9 Determination of complex stoichiometry of dicationic calixarene **12a**·**2PF₆** (X_R) and TBA·X (X_L) in CNCD₃ and DMSO-*d*₆ at 400 MHz by Job's Plot Method^[a].

CNCD₃					
Ligand	Stoichiometry	X_R	X_L	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta \cdot X_R$
TBA·Cl	[1:2]	0.348	0.652	0.561	0.195
TBA·Br	[1:2]	0.330	0.67	0.406	0.134
TBA·Acetate	[1:2]	0.359	0.641	1.241	0.445
TBA·Benzoate	[1:2]	0.430	0.57	0.957	0.412
DMSO-<i>d</i>₆					
Ligand	Stoichiometry	X_R	X_L	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta \cdot X_R$
TBA·Acetate	[1:2]	0.194	0.806	0.288	0.056
TBA·Benzoate	[1:2]	0.197	0.803	0.251	0.049

[a] Accepted deviation of ± 5 %. Data obtained of protons atoms C(2')-H of imidazolium units in titration assays.

Figure 6.16 Job's plots for the complexation of receptors **12a**·**2PF₆** with the corresponding TBA salts in **CNCD₃**: complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest:

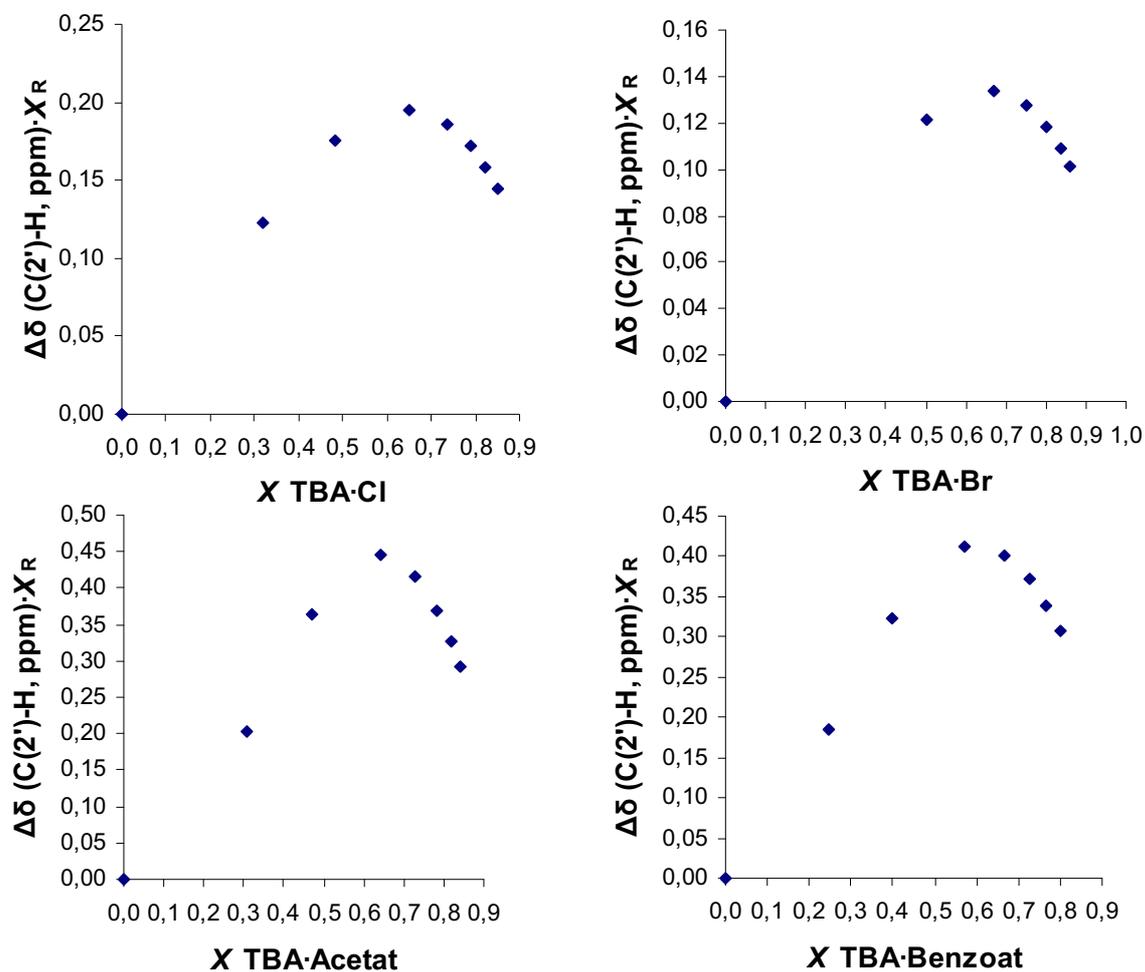
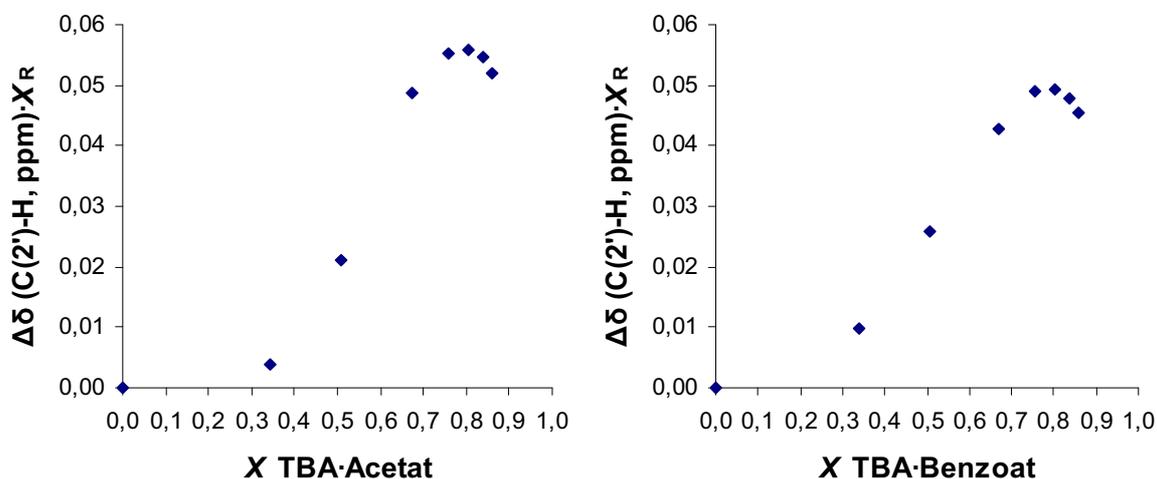


Figure 6.17 Job's plots for the complexation of receptors **12a**·**2PF₆** with the corresponding TBA salts in **DMSO-*d*₆**: complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest:



- **5,17-Di(imidazol-1-yl)-25,27-di-*n*-propoxi-calix[4]arene-crown-5 **10****

- ☞ **Aggregation study:**

According to general procedure, non-aggregation concentration was determined for **10** in CD₃OD (300 MHz) at 298 K (see Annex 3, Table 1.1).

- ☞ **Titration method by ¹H NMR technique:**

¹H NMR titrations were performed by the addition of 20 μL (0.5 equiv. of the cation) aliquots of the perchlorate or hexafluorophosphate salt (ca 104.31 μmol) in CD₃OD (1.0 mL) to a solution of compound **10** (ca 4.005 μmol) dissolved in CD₃OD (0.7 mL) until 4 equivalents.

¹H NMR chemical shifts of calix[4]arene-crown-5 **10** in CD₃OD with the accumulative addition of 0.5 equivalents of NaClO₄, NH₄ClO₄ or KPF₆ at 298K (400 MHz) were compiled in Annex 3, Tables 4.1-3.

- **5,17-Bis(3-butyl-1-imidazolium)-25,27-di-*n*-propoxi-calix[4]arene-crown-5 dihexafluorophosphate **12a·2PF₆****

- ☞ **Aggregation study:** see section 6.9.3.

- ☞ **Titration method by ¹H NMR technique:**

¹H NMR titrations were performed by the addition of 20 μL aliquots (0.5 equivalents of cation) of a solution of the perchlorate or hexafluorophosphate salt (ca. 44.549 μmol) in CNCD₃ (1.0 mL) to a solution of **12a·2PF₆** (ca 2.077 μmol) dissolved in CNCD₃ (0.7 mL) until saturation occurs

Significant Δδ of protons H-2', H-4', H-10, H-11, He, H-51, H-52, H-61 and H-63 was examined.

¹H NMR chemical shifts of calix[4]arene-crown-5 **12a·2PF₆** in CNCD₃ with the accumulative addition of 1 equivalent of selected salt NaClO₄, KPF₆, CsClO₄⁶ or NH₄ClO₄⁷ at 298K (300 MHz) were compiled in Annex 3, Tables 5.1-4.

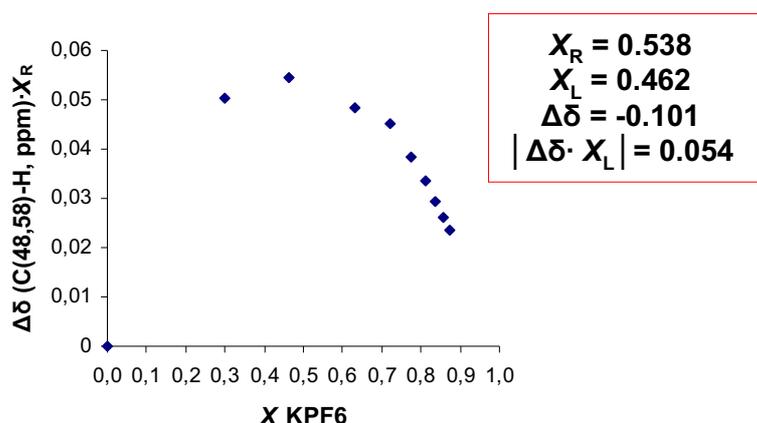
Association constant (*K*_{ass}) value was determined by non-linear least squares fit of the data obtained in titration assay of **12a·2PF₆** with KPF₆ using the program WinEQNMR <93JCS(D)311> (see Chapter 4).

⁶ CNCD₃:DMSO-*d*₆ [9:1] mix.

⁷ CD₃OD.

Confirmation of complex stoichiometry was carried out by *Job's Plot Method* using values obtained in titration assay of **12a·2PF₆** with KPF₆ (see Figure 6.18 and Annex 3, Table 6.1).

Figure 6.18 Jobs plots for the complexation of receptors **12a·2PF₆** with the corresponding KPF₆ salt in CNCD₃: complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest:



6.9.4 ION-PAIR RECOGNITION OF BIS(IMIDAZOLIUM)-CALIX[4]ARENE-CROWN-5·12a·2PF₆:

- Preparation of potassium complex **12a·2PF₆·KPF₆**: see section 6.9.1.
- Anion molecular recognition assays with **12a·2PF₆·KPF₆** complex:

☞ Aggregation study:

According to general procedure, non-aggregation concentration was determined for **12a·2PF₆·KPF₆** in CNCD₃ (300 MHz) at 298 K (see Annex 3, Table 1.3).

☞ Titration method by ¹H NMR technique:

All NMR experiments were performed in Mercury 400 MHz spectrometer at 298 K. All anions were added as TBA salts. A solution (ca. 2 mM) of host **12a·2PF₆·KPF₆** (1.4 μmol) in CNCD₃ (0.7 mL) was used and aliquots of the anion solution (70 mmol/L) were then added (12 x 20 μL) so that seven equivalents of

the anion in total were used (when saturation was observed). Spectra were recorded after each addition, and the sample shaken thoroughly before measurement. The resulting titration data were analysed by WinEQNMR computer program <93JCS(D)311> to attempt binding constants. All values are summarized in Table 4.10 in Chapter 4.

Titration Curves obtained from the representation of variation of chemical shift of proton H-2' of the imidazolium units against the addition of equivalents of ligand for every titration assay are compiled in Chapter 4.

^1H NMR chemical shifts of calix[4]arene-crown-5 **12a**· 2PF_6 · KPF_6 in CNCD_3 with the accumulative addition of 0.5 equivalent of selected tetrabutylammonium salt $\text{TBA}\cdot\text{X}$, [$\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- , AcO^- and BzO^-] at 298K (300 or 400 MHz) were compiled in Annex 3, Tables 7.1-4.

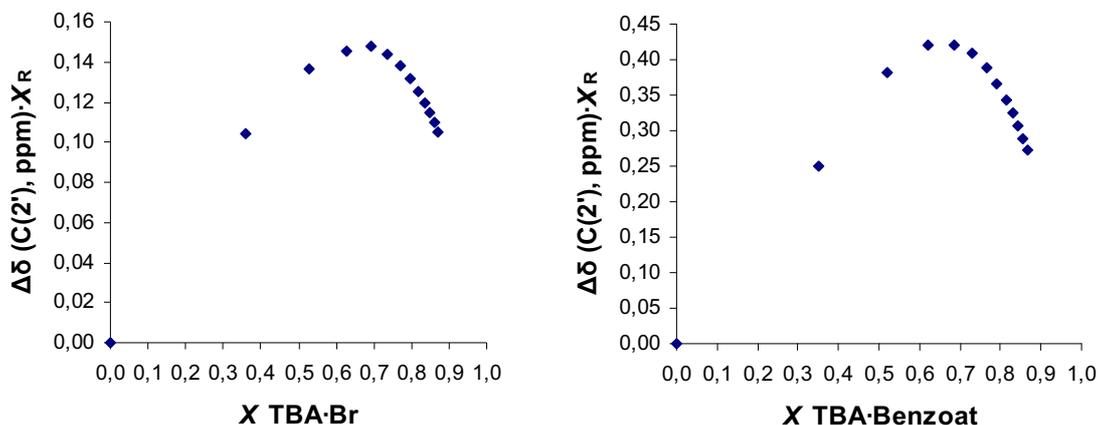
Complex stoichiometry was determined by *Job's Plot Method* using values obtained in titration assays (see Table 6.10 and Figure 6.19, and in Annex 3, Table 8.1).

Table 6.10 Determination of complex stoichiometry of tricationic calixarene **12a**· 2PF_6 · KPF_6 (X_R) and $\text{TBA}\cdot\text{X}$ (X_L) in CNCD_3 at 400 MHz by Job's Plot Method^[a].

Ligand	Stoichiometry	CNCD_3			
		X_R	X_L	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta\cdot X_R$
TBA·Br	[1:2]	0.309	0.691	0.478	0.148
TBA·Benzoat	[1:2]	0.315	0.685	1.335	0.421

[a] Accepted deviation of $\pm 5\%$. Data obtained of protons atoms C(2')-H of imidazolium units in titration assays.

Figure 6.19 Job's plots for the complexation of receptors **12a**· 2PF_6 · KPF_6 with the corresponding TBA salts in CNCD_3 : complexation-induced chemical shift vs. molar fraction guest:



6.10 ANION EXCHANGE ON IMIDAZOLIUM BASED FRAMEWORKS

Materials

Solvents: Dry acetonitrile was used as received. Methanol was distilled prior to use.

Commercially available products: 1-butyl-1*H*-imidazole, 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-iodobutane, 1-bromobutane, 1-iodomethane, ion exchanger resin Amberlite IRA-400 (Cl⁻ form), ion exchanger resin Amberlite IRA-400 (Supelco[®], OH⁻ form), ion exchanger resin Amberlyst A-26 (Aldrich[®], OH⁻ form), glacial acetic acid, benzoic acid, (*S*)-lactic acid (85 % solution in water), methanesulfonic acid, dibutylphosphate, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, citric acid monohydrate, hydrochloric acid (37 %), potassium hexafluorophosphate, hexafluorophosphoric acid solution (65 %, gravimetric in water), ammonium acetate, ammonium laurylsulfate solution (≈ 30 % in water), ammonium citrate tribasic anhydrous, ammonium fluoride, ammonium chloride, ammonium hexafluorophosphate, ammonium phosphate monobasic and ammonium hydrogensulfate.

The following products were prepared according to the literature: 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride [**IMes**][**Cl**] <03S2661>.

1,3-Bis[(3-methyl-1-imidazolium)methyl]-2,4,6-trimethylbenzene dichloride **30·2Cl** was generously provided by Dr. Sandra Rodríguez <07TH1>.

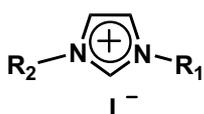
Compounds described in literature were characterized by comparing their ¹H NMR spectra to the previously reported data.

- Properties of Amberlyst[®] A-26 resin:

	Amberlyst [®] A-26 ⁸
Matrix	macroreticular polymeric resin of styrene-divinylbenzene (DVB)
Moiety	Quaternary ammonium
Concentration	1N in NaOH (concentration of regeneration)
Temperature limit	60 °C
Moisture	≈69% (OH ⁻ form)
Mesh size, particle size and pore diameter	16–45 mesh, 350–1200 μm, 400 Å of pore
Surface area	≈30 m ² /g
Capacity	0.95 meq/mL (wet) 4.2 meq/g (dry)
Properties	Inert in strong acids, concentrated alkalies, aliphatic and aromatic hydrocarbons, alcohols, ethers and other common solvents. No pH dependence.
applications	Catalyze reactions such as aldol condensation. Remove anionic transition metal complexes and mercaptans from hydrocarbons, in addition to removing acids from hydrocarbons and other non-polar solvents, remove oleic acid from chlorinated hydrocarbons and deacidify phenol-acetone solutions..

6.10.1 SYNTHESIS OF IONIC LIQUIDS:

- 1,3-Dibutylimidazolium iodide [bbim][I]



[bbim][I]

R₁ = R₂ = *n*Bu

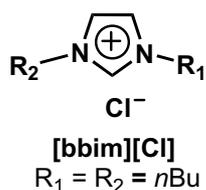
A solution of *N*-(*n*-butyl)imidazole (2.50 mL, 19.08 mmol) and *n*-butyliodide (6.54 mL, 57 mmol) in 15 mL of anhydrous ethyl acetate was stirred magnetically at reflux temperature for 6 h.

After cooling to room temperature the yellow oil was treated several times with ether to obtain a yellowish oil evaporated under reduced pressure to obtain a yellow oil [bbim][I] (5.70 g, 97 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.28-1.41 (m, 4H), 1.83-1.93 (m, 4H), 4.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

⁸ Bibliographic data obtained from Aldrich[®].

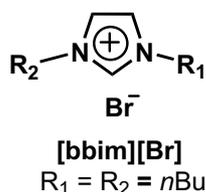
- **1,3-Dibutylimidazolium chloride [bbim][Cl]**



A solution of ionic liquid **[bbim][I]** (0.102 g, 0.331 mmol) in methanol (3 mL) was passed through a column packed with the anion-exchange resin (Amberlite IRA-400, Aldrich[®], Cl⁻ form). The neutral eluates were directly evaporated under reduced pressure to obtain **[bbim][Cl]** (0.071 g, 99 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 4.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.63 Hz, 1H), 11.04 (s, 1H).

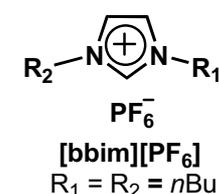
- **1,3-Dibutylimidazolium bromide [bbim][Br]**



A solution of *N*-(*n*-butyl)imidazole (250 μL, 1.908 mmol) and *n*-butylbromide (0.226 mL, 2.101 mmol) in 5 mL of anhydrous acetonitrile was stirred magnetically at reflux temperature for 24 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was evaporated under reduced pressure to obtain a yellow oil **[bbim][Br]** (0.485 g, 98 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.38 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 4.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 10.58 (s, 1H).

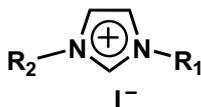
- **1,3-Dibutylimidazolium hexafluorophosphate [bbim][PF₆]**



A solution of ionic liquid **[bbim][I]** (0.256 g, 0.831 mmol) in methanol (3 mL) was passed through a column packed with a strongly basic anion-exchange resin (Amberlitte IRA-400, Supelco[®], OH⁻ form). The neutral eluates were acidified to pH = 3 with a hexafluorophosphoric acid solution and then was dried under reduced pressure to obtain **[bbim][PF₆]** (0.184 g, 68 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.33-1.45 (m, 4H), 1.84-1.94 (m, 4H), 4.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

• **1-Buthyl-3-methylimidazolium iodide [bmim][I]**



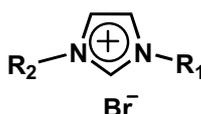
[bmim][I]

R₁ = *n*Bu, R₂ = Me

An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with *N*-(*n*-butyl)imidazole (500 μ L, 3.822 mmol) and methyl iodide (1 mL, 6.755 mmol) under a stream of argon. The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred magnetically at 50 $^{\circ}$ C for 24 h. After cooling to room temperature and reduction of the volume, the yellow oil was treated several times with ether to obtain a yellowish oil [bmim][I] (0.989 g, 99 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H).

• **1-Buthyl-3-methylimidazolium bromide [bmim][Br]**



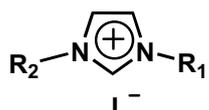
[bmim][Br]

R₁ = *n*Bu, R₂ = Me

A solution of 1-methyl-1*H*-imidazole (250 μ L, 3.151 mmol) and *n*-butylbromide (0.374 mL, 3.477 mmol) in 5 mL of anhydrous acetonitrile was stirred magnetically at reflux temperature for 12 h. After cooling to room temperature and reduction of the volume, the orange oil was treated several times with ether in ultrasonic bath. Ether was decanted and the residue was dried under reduced pressure to obtain a yellow oil [bmim][Br] (0.506 g, 73 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.98 (t, *J* = 7.3, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 1.73 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H).

• **1,3-Dimethylimidazolium iodide [mmim][I]**



[mmim][I]

R₁ = R₂ = Me

A solution of 1-methyl-1*H*-imidazole (1.77 mL, 22.34 mmol) and methyl iodide (2.78 mL, 44.637 mmol) in 15 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was stirred magnetically at 0 $^{\circ}$ C for 16 h. After reduction of the volume, a yellowish solid was obtained [mmim][I] (4.93 g, 99 % yield). Mp: 78 $^{\circ}$ C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.10 (s, 6H), 7.4 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

6.10.2 PREPARATION OF ANION EXCHANGE RESIN AMBERLYST[®] A-26.

Method A

General aqueous procedure: A column (1 cm diameter) was packed with ca. 2.5 g (3 cm^3) of Amberlyst[®] A-26 (OH^- form) and was washed with water (25 mL). A 1 % selected acid aqueous solution was passed through the column until pH of eluates was equal to initial solution (25-75 mL), and then the resin was washed with H_2O until neutral pH.

General hydro-alcoholic procedure: A column (1 cm diameter) was packed with ca. 2.5 g (3 cm^3) of Amberlyst[®] A-26 (OH^- form) and initially was washed with water (25 mL) and then with increasing hydro-alcoholic mixtures [MeOH: H_2O (1:4), (2:3), (3:2) and (4:1); 50 mL]. A 1 % selected acid solution in MeOH: H_2O (4:1) was passed through the column until pH of eluates was equal to initial solution (25-75 mL). Finally, the resin was washed with MeOH: H_2O (4:1) until neutral pH and then with methanol (50 mL).

Method B

General procedure: A column (1 cm diameter) was packed with ca. 2.5 g (3 cm^3) of Amberlyst[®] A-26 (OH^- form) and was washed with water (25 mL). A 1 % selected ammonium salt aqueous solution was passed through the column until pH of eluates was equal to initial solution (25-75 mL), and then the resin was washed with H_2O until neutral pH.

6.10.3. COUNTERION EXCHANGE IN IMIDAZOLIUM SALTS.

Preliminary: Amberlyst[®] A-26 (selected anion form) has to be in the same solvent media than imidazolium salt solution. Consequently, if we would do counterion imidazolium exchange in methanol, the aqueous packed resin has to

be treated with increasing hydro-alcoholic mixtures [MeOH:H₂O (1:4), (2:3), (3:2) and (4:1); 50 mL] until pure methanol (50 mL).

When acetonitrile is the selected solvent, the methanolic packed resin has to be treated with increasing mixtures [MeOH: CH₃CN (1:4), (2:3), (3:2) and (4:1); 50 mL] until pure acetonitrile (50 mL).

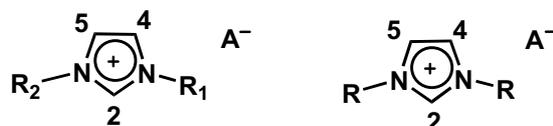
General procedure: A solution of the selected imidazolium salt (ca. 0.15 mmol)⁹ in methanol or acetonitrile (3 mL) was passed through a column packed with the anion exchange resin (Amberlyst[®] A-26, A⁻ form). Then was washed with 25 mL of methanol or acetonitrile¹⁰ and the combined eluates were evaporated to dryness.

Results and conditions are compiled in Chapter 5, Tables 5.2 (ionic liquids), 5.3 ([**IMes**][**X**]) and 5.4 (bisimidazolium salts).

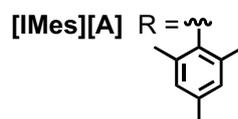
⁹ ca. 0.02 mmol for **11a-2Br**.

¹⁰ For anion exchange with malonic and benzoic acid.

Table 6.11 Spectroscopic data of ^1H NMR in CDCl_3 of compounds **[bbim][A]**, **[bmim][A]**, **[mmim][A]** and **[IMes][A]** (at 300 MHz)



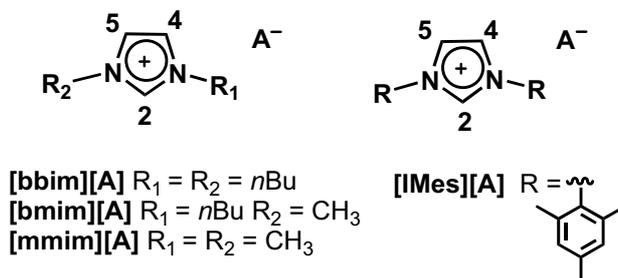
[bbim][A] $R_1 = R_2 = n\text{Bu}$
[bmim][A] $R_1 = n\text{Bu}$ $R_2 = \text{CH}_3$
[mmim][A] $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$



[IL][A]	H ₂	H ₄ ^[b]	H ₅ ^[b]	<i>n</i> Bu	CH ₃	Mes	A ⁻
[bbim][F]	[a]	7.16	7.16	4.30 ^[c]	-	-	-
[bmim][F]	[a]	7.17	7.14	4.26 ^[d]	4.05	-	-
[IMes][F]	[a]	[a]	[a]	-	-	2.17 ^[p]	-
[bbim][Cl]	11.10	7.24	7.23	4.37 ^[e]	-	-	-
[bbim][AcO]	11.30	7.13	7.12	4.33 ^[f]	-	-	1.99
[bmim][AcO]	11.49	7.16	7.15	4.31 ^[g]	4.08	-	2.01
[mmim][AcO]	10.65	7.31	7.31	-	3.88	-	1.79
[IMes][AcO]	11.51	7.46	7.46	-	-	2.17 ^[q]	1.52
[bbim][BzO]	11.4	7.16	7.16	4.35 ^[h]	-	-	8.08-8.11 ^[v]
[bmim][BzO]	11.52	7.15	7.11	4.25 ^[i]	4.05	-	8.06-8.09 ^[w]
[mmim][BzO]	10.58	7.27	7.26	-	3.94	-	8.00-8.04 ^[x]
[IMes][BzO]	10.61	7.48	7.48	-	-	2.00 ^[r]	7.61-7.64 ^[y]
[bbim][(S)-Lac]	11.29	7.14	7.14	4.32 ^[j]	-	-	3.98-4.05 ^[z]
[bmim][(S)-Lac]	11.19	7.18	7.17	4.30 ^[k]	4.08	-	4.00-4.07 ^[a]
[mmim][(S)-Lac]	11.04	7.16	7.16	-	4.03	-	3.97-4.02 ^[b]
[IMes][(S)-Lac]	10.37	7.60	7.60	-	-	2.13 ^[s]	3.60-3.67 ^[c]
[bbim][SO₃Me]	9.62	7.40	7.39	4.19 ^[l]	-	-	2.64
[bmim][SO₃Me]	9.69	7.49	7.38	4.18 ^[m]	3.28	-	3.05
[mmim][SO₃Me]	9.69	7.54	7.53	-	4.02	-	2.75
[IMes][SO₃Me]	9.91	7.66	7.65	-	-	2.12 ^[t]	2.21
[bbim][PO₄Bu₂]	11.05	7.11	7.11	4.36 ^[n]	-	-	3.84-3.90 ^[d]
[bmim][PO₄Bu₂]	10.87	7.16	7.12	4.29 ^[o]	4.06	-	3.82-3.89 ^[e]
[mmim][PO₄Bu₂]	10.88	7.15	7.15	-	4.04	-	3.83-3.89 ^[f]
[IMes][PO₄Bu₂]	10.62	7.71	7.71	-	-	2.14 ^[u]	3.42-3.48 ^[g]

[a] Exchange H-D. [b] Interchangeable signals. [c] 1.84-1.94, 1.33-1.46, 0.97. [d] 1.83-1.93, 1.32-1.44, 0.95. [e] 1.86-1.96, 1.33-1.46, 0.97. [f] 1.81-1.91, 1.31-1.43, 0.95. [g] 1.83-1.93, 1.32-1.45, 0.97. [h] 1.81-1.92, 1.29-1.41, 0.93. [i] 1.76-1.86, 1.24-1.37, 0.89. [j] 1.82-1.92, 1.31-1.43, 0.96. [k] 1.84-1.94, 1.33-1.45, 0.97. [l] 1.72-1.82, 1.19-1.32, 0.84. [m] 1.73-1.83, 1.21-1.33, 0.85. [n] 1.83-1.93, 1.33-1.46, 0.90. [o] 1.80-1.90, 1.30-1.44, 0.95. [p] 7.03, 2.33. [q] 7.02, 2.34. [r] 6.80, 2.20. [s] 7.03, 2.34. [t] 7.00, 2.34. [u] 6.99, 2.33. [v] 7.31-7.33. [w] 7.29-7.33. [x] 7.30-7.34. [y] 7.18-7.23, 7.07-7.11. [z] 1.38-1.40. [a'] 1.40-1.42. [b'] 1.37-1.39. [c'] 1.03-1.05. [d'] 1.57-1.66, 1.33-1.46, 0.96. [e'] 1.55-1.65, 1.30-1.40, 0.89. [f'] 1.56-1.65, 1.33-1.45, 0.90. [g'] 1.31-1.40, 1.15-1.27, 0.82.

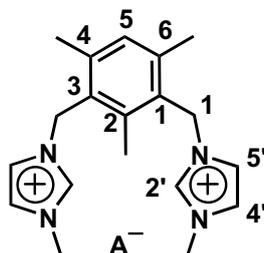
Table 6.11 cont. Spectroscopic data of ^1H NMR in CDCl_3 of compounds **[bbim][A]**, **[bmim][A]**, **[mmim][A]** and **[IMes][A]** (at 300 MHz)



[L][A]	H ₂	H ₄ ^[c]	H ₅ ^[c]	nBu	CH ₃	Mes	A ⁻
[bbim₂][Malonate]	10.26	7.36	7.36	4.31 ^[d]	–	–	3.12
[bmim₂][Malonate]	9.88	7.42	7.37	4.20 ^[e]	3.97	–	3.02
[mmim₂][Malonate]	9.70	7.35	7.35	–	4.00	–	3.68
[IMes₂][Malonate]	9.78	7.63	7.63	–	–	2.08 ^[j]	3.18
[bbim₂][Succinate]	10.66	7.27	7.27	4.31 ^[f]	–	–	2.54
[bmim₂][Succinate]	10.47	7.46	7.32	4.23 ^[g]	3.99	–	2.46
[mmim₂][Succinate]	10.61	7.28	7.28	–	4.04	–	2.58
[IMes₂][Succinate]	[b]	7.64	7.64	–	–	2.12 ^[k]	2.02
[bbim₂][Fumarate]	10.80	7.24	7.24	4.31 ^[h]	–	–	6.62
[bmim₂][Fumarate]^[a]	9.01	7.66	7.60	4.25 ^[i]	3.96	–	6.67
[mmim₂][Fumarate]^[a]	8.89	7.55	7.55	–	3.92	–	6.62
[IMes₂][Fumarate]	10.30	7.61	7.60	–	–	2.09 ^[l]	6.10

[a] Spectra performed in CD_3OD . [b] Exchange H-D. [c] Interchangeable signals. [d] 1.84-1.94, 1.31-1.44, 0.96. [e] 1.77-1.87, 1.25-1.37, 0.90. [f] 1.82-1.92, 1.30-1.42, 0.95. [g] 1.75-1.85, 1.23-1.36, 0.88. [h] 1.80-1.90, 1.29-1.41, 0.93. [i] 1.85-1.95, 1.35-1.47, 1.02. [j] 6.98, 2.30. [k] 7.01, 2.33. [l] 6.95, 2.28.

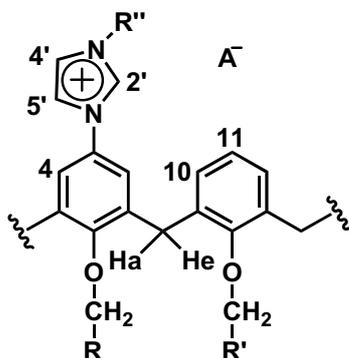
Table 6.12 Spectroscopic data of ^1H MNR in CDCl_3 of compound **30a-2A** and **30a-A** (at 300 MHz)



30-2A
30-A

Compound	$\text{H}_{2'}$	$\text{H}_{4'}$ ^[b]	$\text{H}_{5'}$ ^[b]	CH-5	CH_2	NCH_3	CH_3 -2	CH_3 -4	A^-
30-2AcO	11.18	7.32	7.16	7.05	5.60	4.01	2.30	1.92	2.29
30-2BzO	10.21	7.61	7.26	6.79	5.37	3.79	2.21	2.08	7.87 ^[c]
30-2(S)-Lac	10.52	7.35	7.21	7.09	5.55	3.99	2.28	2.31	3.88 ^[d]
30-2SO₃Me	9.46	7.76	7.40	7.07	5.51	3.97	2.23	2.28	2.64
30-2PO₄Bu₂	10.00	7.52	7.40	6.92	5.47	3.91	2.22	2.19	3.7 ^[e]
30-Malonate	9.63	7.50	7.36	7.07	5.47	3.94	2.25	2.29	2.91
30-Succinate	10.29	7.74	7.25	7.08	5.53	4.04	2.35	2.28	2.49
30-Fumarate^[a]	8.80	7.62	7.51	7.25	5.55	3.93	2.32	2.40	6.62

[a] Spectra performed in CD_3OD . [b] Interchangeable signals. [c] 7.26. [d] 1.30. [e] 1.44, 1.24, 0.79.

Table 6.13 Spectroscopic data of ^1H NMR in CDCl_3 of compound **11a-2A** and **11a-A** (at 300 MHz)^[a].

11a-2A R,R' = Et, R'' = *n*Pr
11a-A R,R' = Et, R'' = *n*Pr

Compound	H-2'	H-4' ^[b]	H-5' ^[b]	H-4	H-10	H-11	Ha	He
11a-2Cl	9.65	8.11	6.85	6.58	7.18	6.95	4.48	3.24
11a-2AcO	10.35	7.93	6.76	6.47	7.23	7.06	4.49	3.25
11a-2BzO	10.37	8.03	6.82	6.47	7.08	6.75	4.46	3.19
11a-2(S)-Lac	9.91	7.84	6.83	6.47	7.22	7.06	4.50	3.24
11a-2SO₃Me	9.07	7.76	6.73	6.47	7.26	7.07	4.50	3.46

Compound	-OCH ₂ (R)	-OCH ₂ (R')	-NCH ₂ (R'')	A ⁻
11a-2Cl	3.70 ^[c]	4.00 ^[h]	4.50 ^[m]	—
11a-2AcO	3.69 ^[d]	4.05 ^[i]	4.30 ^[n]	2.03
11a-2BzO	3.66 ^[e]	4.02 ^[j]	4.27 ^[o]	8.11 ^[r]
11a-2(S)-Lac	3.69 ^[f]	4.05 ^[k]	4.25 ^[p]	4.05 ^[s]
11a-2SO₃Me	3.68 ^[g]	4.05 ^[l]	4.38 ^[q]	2.84

[a] The equivalent proton atoms are abbreviated, i.e., H-4 = H-4,6,16,18. [b] Interchangeable signals. [c] 1.92, 0.88. [d] 1.91, 0.89. [e] 1.90, 1.16. [f] 1.93, 0.89. [g] 1.92, 0.88. [h] 1.91, 1.08. [i] 1.91, 1.11. [j] 1.90, 0.87. [k] 1.93, 1.11. [l] 1.92, 1.12. [m] 1.76, 1.25, 0.88. [n] 1.73, 1.26, 0.89. [o] 1.68, 1.16, 0.79. [p] 1.73, 1.26, 0.89. [q] 1.73, 1.24, 0.88. [r] 7.36. [s] 1.42.

Table 6.14 Physical properties of [bbim][A], [bmim][A] and [mmim][A]:

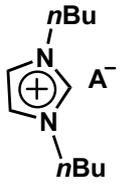
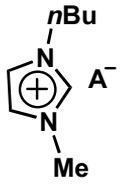
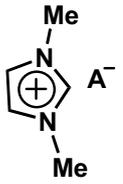
Compound	 [bbim][A]	 [bmim][A]	 [mmim][A]
Anion	Aspect	Aspect	Aspect
AcO ⁻	Yellow oil	Orange oil	Colourless oil
BzO ⁻	Yellow oil	Yellow oil	Colourless oil
(S)-Lactate ⁻	Yellow oil	Yellow oil	Colourless oil
MeSO ₃ ⁻	Yellow oil	Yellow oil	Colourless oil
Bu ₂ PO ₄ ⁻	Orange oil	Yellow oil	Colourless oil
Malonate ⁼	Yellow oil	Orange oil	Yellow oil
Succinate ⁼	Colourless oil	Yellow oil	Yellow oil
Fumarate ⁼	Yellow oil	Colourless oil	Colourless oil
F ⁻	Yellow oil	Yellow oil	Yellow oil
Cl ⁻	Brown oil	–	–

Table 6.15 Physical properties of IMes·HA:

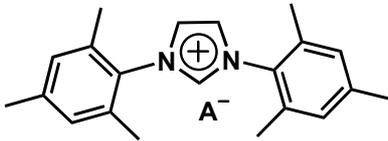
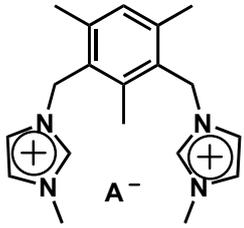
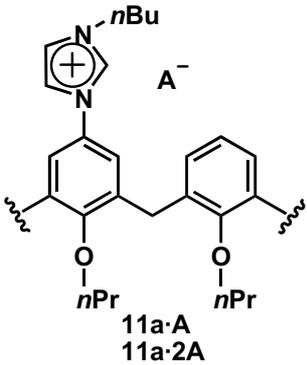
Compound	 [IMes][A]				
Anion	Aspect	Mp. (°C)	Anion	Aspect	Mp. (°C)
AcO ⁻	Orange oil	–	Malonate ⁼	Brown solid	122
BzO ⁻	Brown solid	130	Succinate ⁼	Brown solid	123
(S)-Lactate ⁻	Brown oil	–	Fumarate ⁼	Brown solid	125
MeSO ₃ ⁻	Black solid	127	F ⁻	Brown oil	–
Bu ₂ PO ₄ ⁻	Brown oil	–			

Table 6.16 Physical properties of **30·A**, **30·2A**, **11a·A** and **11a·2A**:

Compound	 30·A 30·2A		 11a·A 11a·2A	
	Anion	Aspect	Mp. (°C)	Aspect
Cl ⁻	White solid	265	Brown solid	210
AcO ⁻	Yellow oil	–	Yellowish solid	171
BzO ⁻	Yellow oil	–	Brown solid	181
(S)-Lactat ⁻	Colourless oil	–	White solid	183
MeSO ₃ ⁻	Yellow oil	–	White solid	169
Bu ₂ PO ₄ ⁻	Orange oil	–	–	–
Malonate ⁼	Colourless oil	–	–	–
Succinate ⁼	Yellow oil	–	–	–
Fumarate ⁼	Yellow oil	–	–	–

6.10.3.1 ANION DETECTION BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC).

High performance liquid chromatography (HPLC) technique was used to analyze fluoride anion. It was performed on a KONIK KNK 500-A chromatographer with an automatic KONTRON AUTOSAMPLER 465 injector with a WATERS IC-PAK ANIONS column that contains a polymetacrilate polymer with quaternary ammonium moiety with an eluent flow rate of 1 mL/min. Detection was carried out with WESCAN conductivity detector and UV KONTRON 332 detector.

The aqueous samples (*ca.* 50 ppm) were filtered with a filter of 0.2 μm of diameter and organic components were separated by filtration with a column of C-18. The chromatograms were recorded, and the area under the curve ($\text{mV}\cdot\text{min}$) against ppm was measured (see Figures 6.20-29).

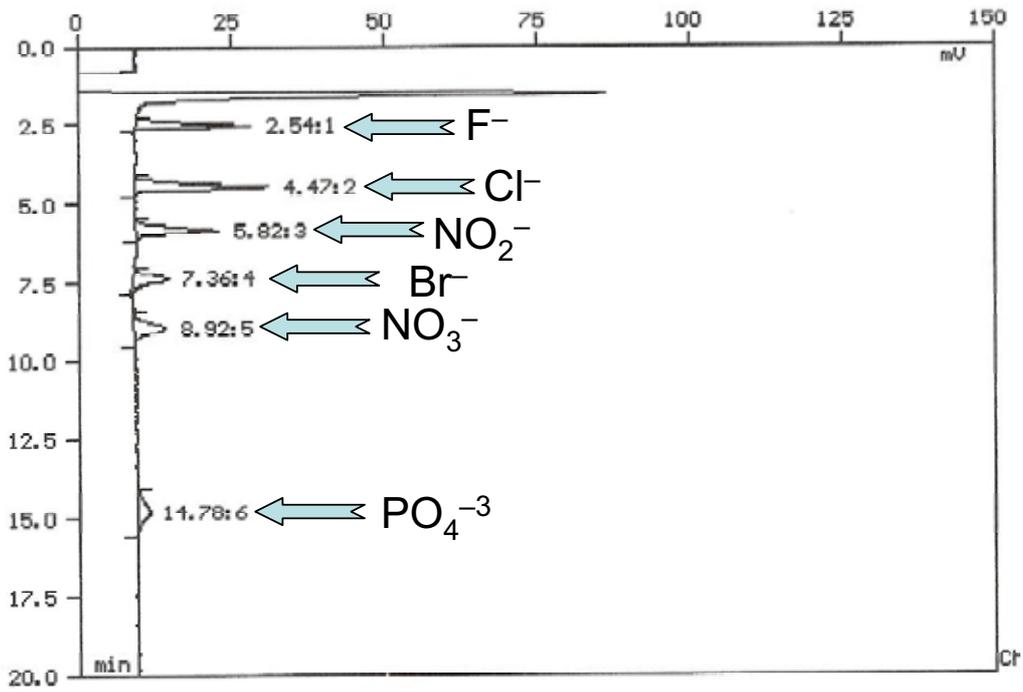


Figure 6.20 Chromatogram of pattern anions.

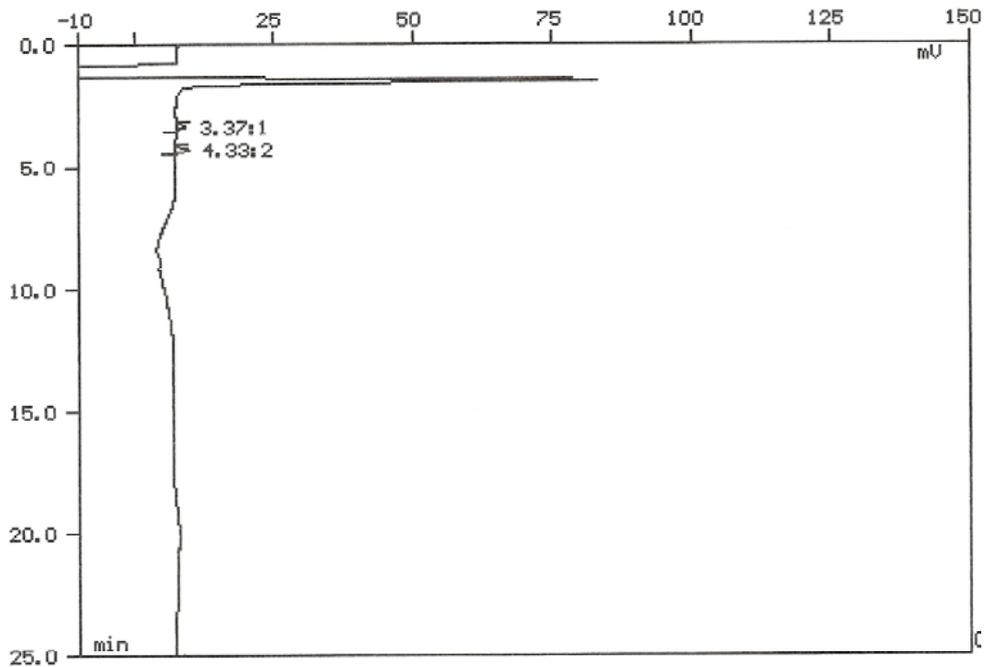


Figure 6.21 Chromatogram of distilled water

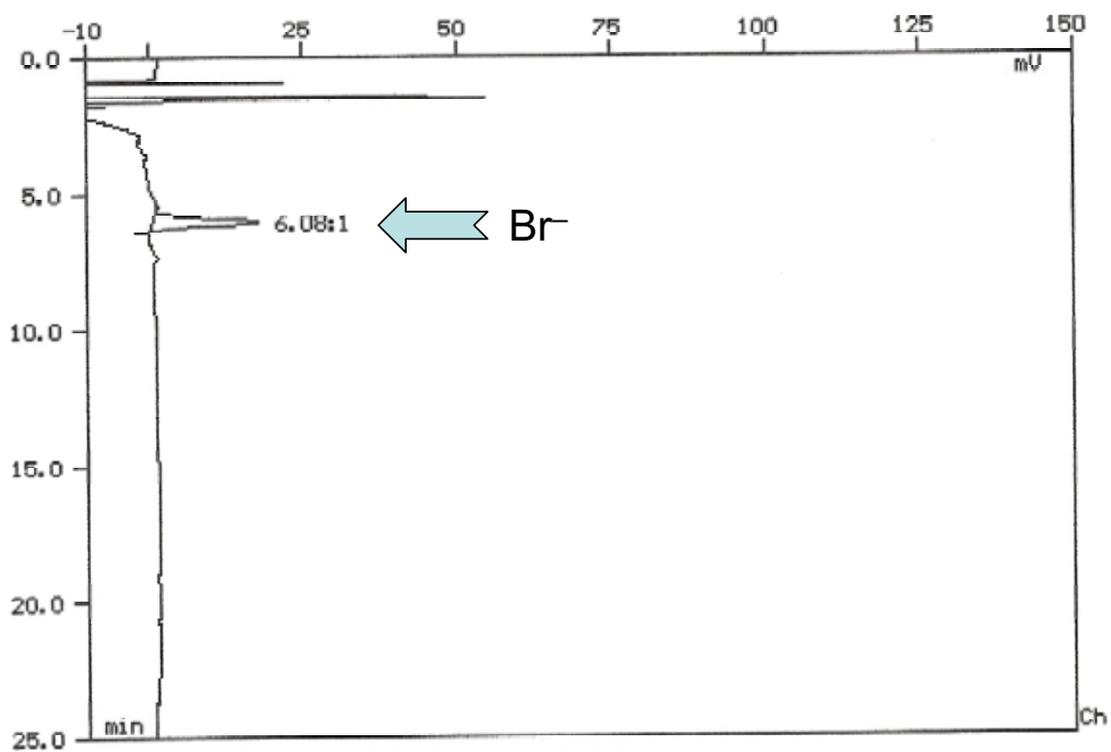


Figure 6.22 Chromatogram of [bbim][Br].

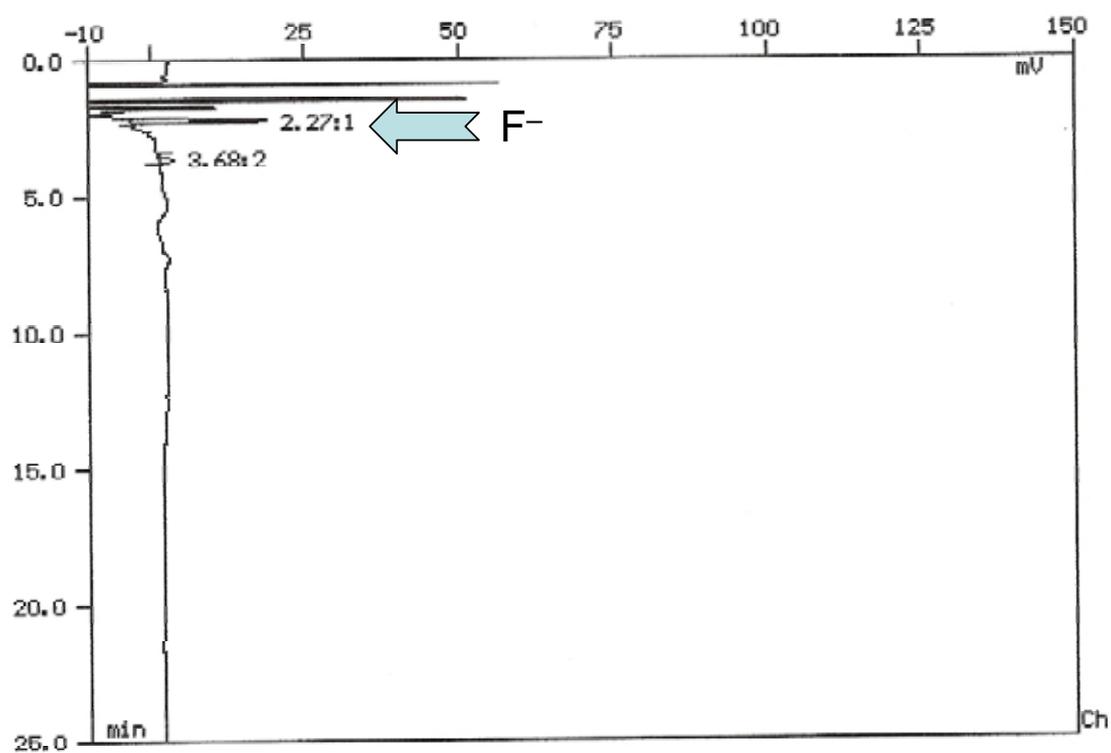


Figure 6.23 Chromatogram of [bbim][F].

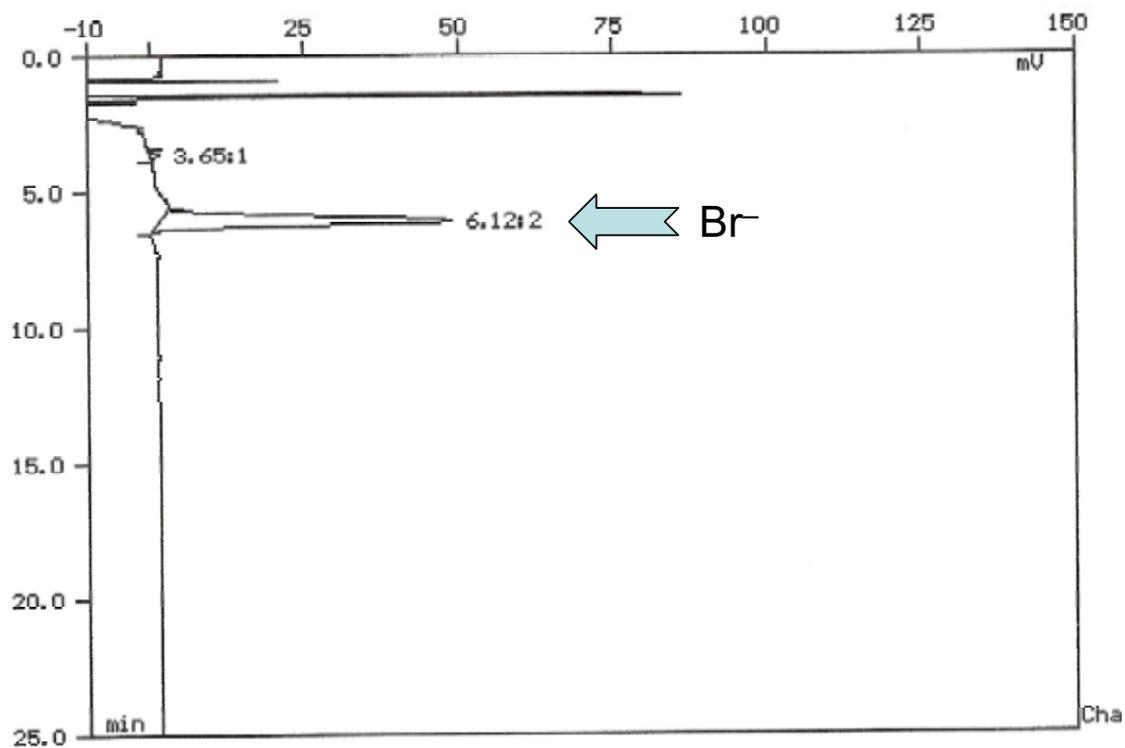


Figure 6.24 Chromatogram of [bmim][Br].

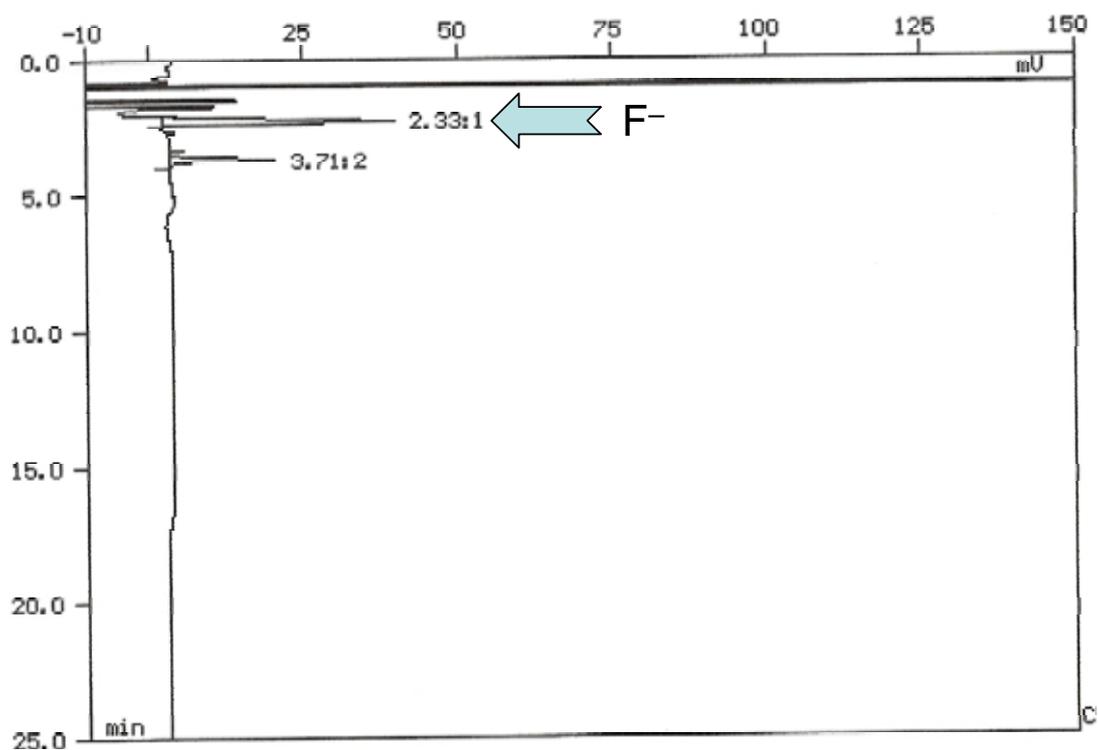


Figure 6.25 Chromatogram of [bmim][F].

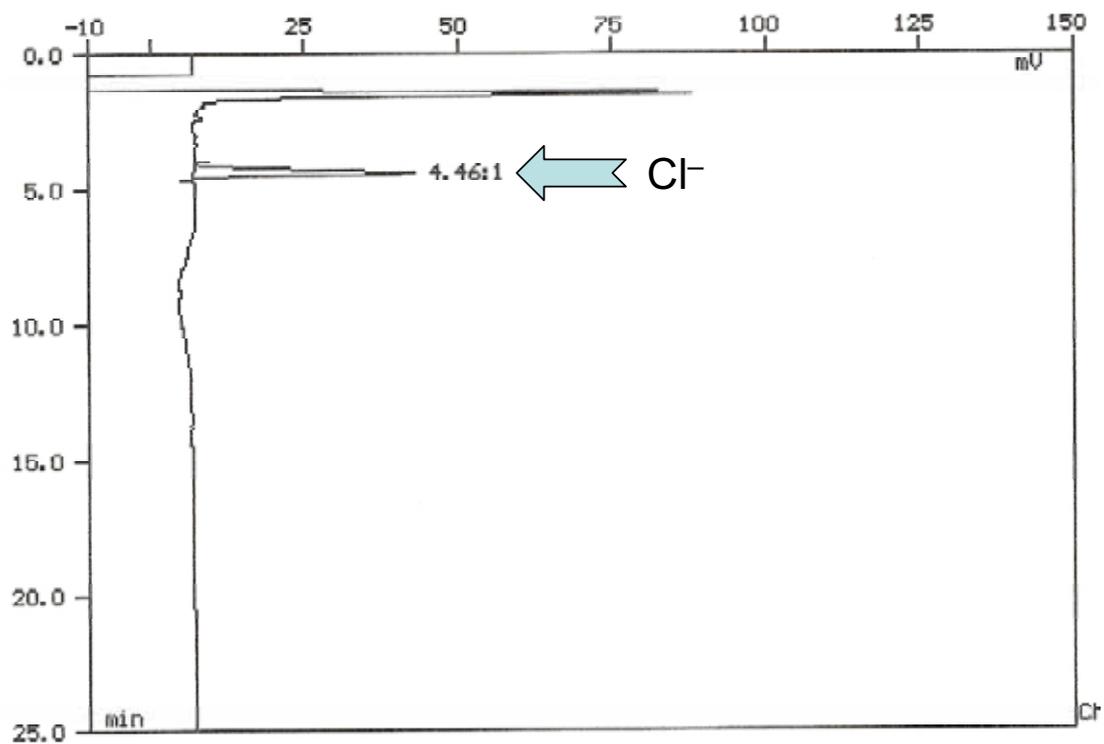


Figure 6.26 Chromatogram of [IMes][Cl].

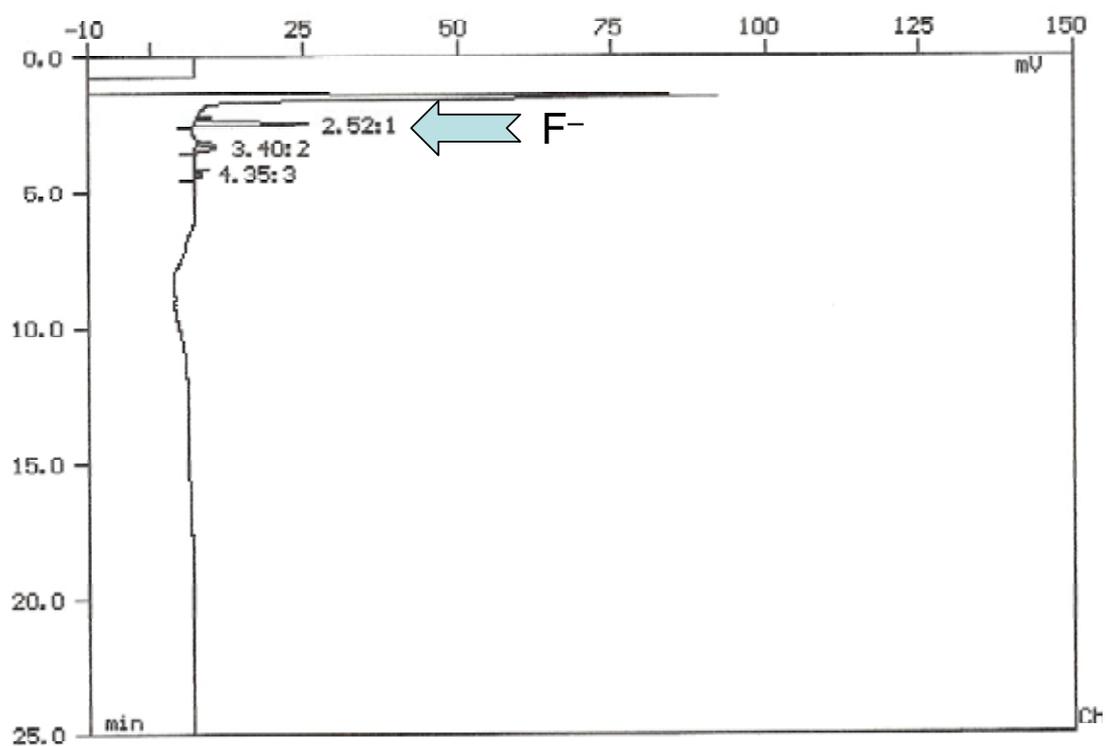


Figure 6.27 Chromatogram of [IMes][F].

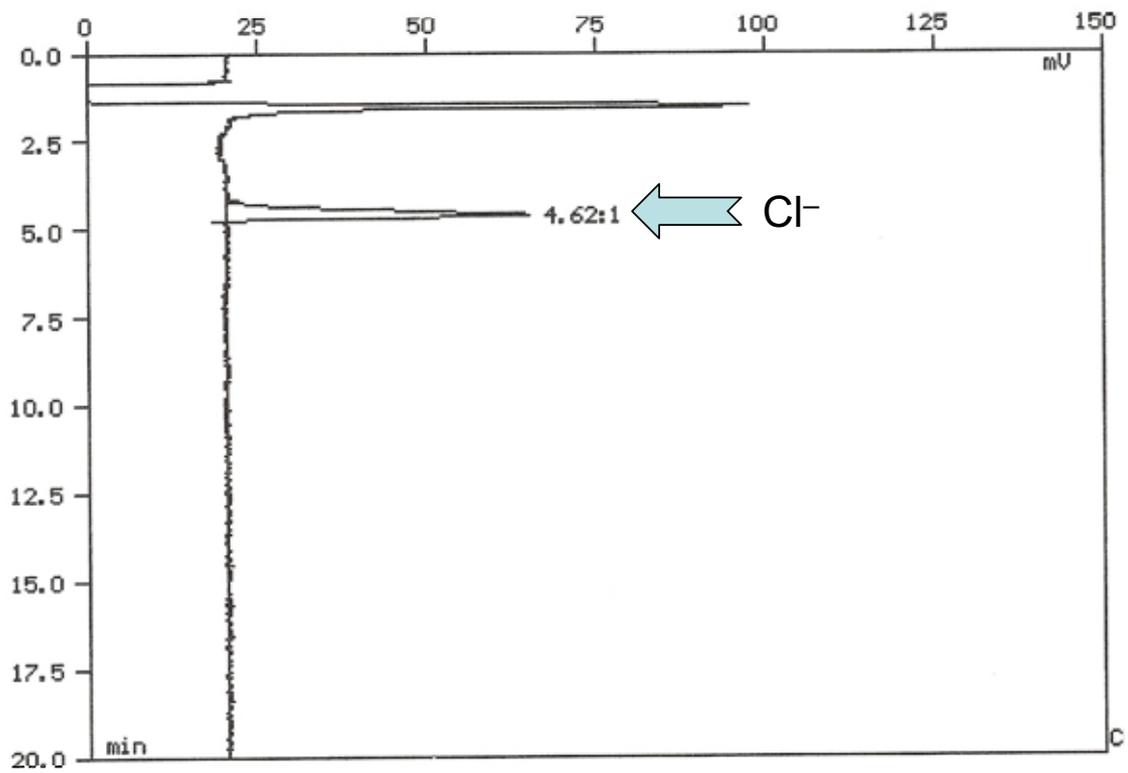


Figure 6.28 Chromatogram of 30-2Cl.

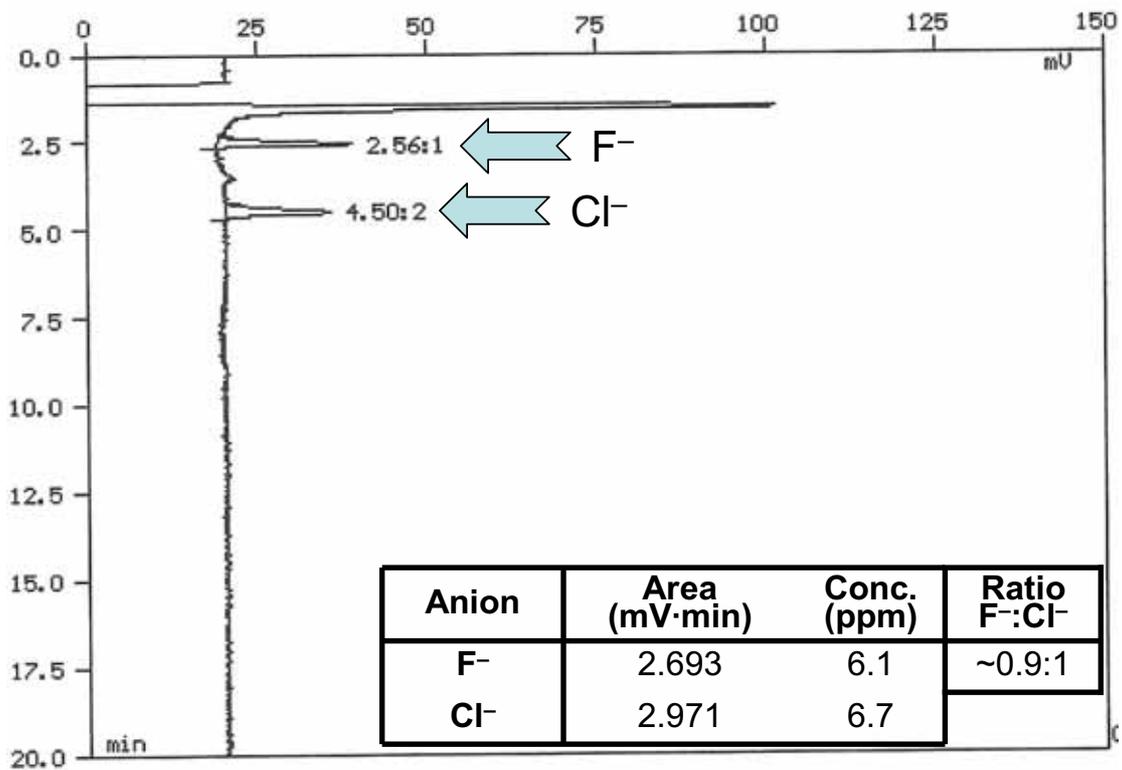


Figure 6.29 Chromatogram of 30-2Cl after fluoride exchange.

CAPÍTOL 7

CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

- 1- S'ha dut a terme per primera vegada la reacció de formació d'un enllaç directe entre el N de l'anell d'imidazole i l'anell aromàtic del calixarè, a la corona superior ("*upper rim*"), mitjançant una reacció d'acoblament de tipus Ullman catalitzada per coure. Seguint aquest procés s'han sintetitzat els blocs fonamentals de di(imidazolil)-tetrapropoxicalix[4]arè **9** i de di(imidazolil)-dipropoxicalix[4]arè-crown-5 **10**.
- 2- S'ha accedit a nous entramats moleculars basats en sals d'imidazoli mitjançant la quaternització dels nuclis d'imidazole dels blocs fonamentals **9** i **10**, conduint als nous sistemes dicatiònics de bis(imidazoli)-calix[4]arè **11a,b·2Br** i **12a·2Br**.
- 3- S'han preparat i aïllat els nous complexos bidentats *NHC*-Pd-*NHC* de bis(imidazoliden)pal·ladi **13a** i **13b** amb excel·lents rendiments, per reacció entre els sistemes dicatiònics **11a,b·2Br** i Pd(OAc)₂. S'ha avaluat l'activitat catalítica dels complexos front la reacció de Suzuki-Miyaura, junt amb els sistemes catalítics de Pd (II) generats *in situ* a partir de les sals de bis(imidazoli)-calixarè **11a·2Br** o **11b·2Br**, mostrant tots ells la seva eficiència tant amb bromoarens com en cloroarens. A més, s'han observat diferències en la capacitat catalítica entre els complexos de pal·ladi aïllats i els generats *in situ*, de forma especial en els derivats de *N*-(2-propil), el que ens condueix a pensar que no necessàriament es tracta del mateix tipus de complex.
- 4- S'ha avaluat la capacitat com a receptors d'anions dels sistemes dicatiònics de bis(imiazoli)-calix[4]arè **11a·2PF₆** i **11b·2PF₆** mitjançant el mètode de tritacions per RMN ¹H en CNCD₃ i DMSO-*d*₆ i s'han calculat les *K*_{ass} dels complexos observats. El dicatió de bis(*N*-butilimidazoli) **11a** presenta reconeixement per anions de tipus carboxilat (AcO⁻ < BzO⁻) així com per halogenurs (Cl⁻ i Br⁻) en CNCD₃ amb una estequiometria 1:1 i *K*_{ass} del

ordre de 10^2 M^{-1} , mentre que en $\text{DMSO-}d_6$ esdevé 1:2 degut a la competició amb el dissolvent. Altrament, la presència d'un grup isopropil (**11b**) dificulta la interacció entre les unitats d'imidazoli i l'anió.

- 5- Amb el receptor ditòpic de bis(imidazoli)-calix[4]arè-crown-5 **12a** ha estat estudiada la capacitat de reconeixement d'anions a la *corona superior*, de reconeixement de cations a la *corona inferior*, i d'ambdues espècies iòniques alhora. En CNCD_3 ha mostrat mantenir complexats el catió K^+ (estequiometria 1:1) junt amb els anions Br^- o BzO^- (estequiometria 1:2, la mateixa que sense K^+), presentant amb aquest últim un valor de la *constant d'associació* de primer ordre (K_1) superior a quan no es troba present el catió inorgànic el que indica una cooperació i en conseqüència el reconeixement del parell iònic.
- 6- S'han desenvolupat dos mètodes que permeten preparar la reïna de bescanvi iònic Amberlyst[®] A-26 amb diversos anions, tant de caràcter orgànic com inorgànic. En general, el mètode més eficient per la càrrega d'anions orgànics fou a partir del corresponent àcid, mentre que per la càrrega d'anions inorgànics resultà més convenient l'ús de sals amòniques.
- 7- S'han dut a terme bescanvis quantitativs per oxoanions orgànics [RCO_2^- , RSO_3^- , R_2PO_4^- , $\text{R}(\text{CO}_2)_2^-$], F^- i Cl^- amb els líquids iònics **[bmim][I]**, **[bmim][I]** i **[mmim][I]**, en dissolució hidroalcohòlica, utilitzant la R.B.I. (Amberlyst[®] A-26) convenientment carregada. L'estudi s'ha ampliat a la sal d'imidazoli **[IMes][Cl]**, coneguda per la seva facilitat a formar carbens en medi bàsic, i als sistemes dicatiónics **30·2Cl** i **11a·2Br**. En tots els casos assajats s'han obtingut bescanvis quantitativs amb oxoanions orgànics.

CAPÍTOL 8

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- 28LA113 A. Job, *Liebig's Ann. Chem.*, **1928**, 9, 113.
- 86CC734 Alcalde, E.; Dinarès, I.; Fayet, J. P.; Vertut, M. C.; Elguero, J. *Chem. Commun.*, **1986**, 10, 734-735.
- 87MI1 K. A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, New York, **1987**.
- 88TL491 Alcalde, E.; Dinarès, I.; Frigola, J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 491-492.
- 89MI1 C. David Gutsche. *Calixarenes Revisited*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1998**.
- 90JOC5639 van Loon, J-D.; Arduini, A.; Coppi, L.; Verboom, W.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5639-5646.
- 91JA361 Arduengo, A. J. III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361-353.
- 91JOC3372 Jaime, C.; De Mendoza. J.; Prados, P.; Nieto, P. M.; Sánchez, C. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3372-3376.
- 91JOC4223 Alcalde, E.; Dinarès, I.; Frigola, J.; Jaime, C.; Fayet, C.-P.; Vertut, M.-C.; Miravittles, C.; Rius, J. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4223-4233.
- 91SCI202 Anderson, M. P.; Gregory, R. J.; Thompson, S.; Souza, D. W.; Paul, S.; Mulligan, R. C.; Smith, A. E.; Welsh, M. J. *Science*, **1991**, 253, 202.
- 92JOC4834 Alcalde, E.; Roca, T. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4834-4838.
- 93JCS(D)311 Hynes, M. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1993**, 311-312.
- 93TH141 Pons, J.M. Tesi Doctoral, Universitat de Barcelona, **1993**.
- 94AHC197 Alcalde, E. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 60, 197-259.

- 95CRV2229 Lawrence, D. S.; Jiang, T.; Levett, M. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2229-2260.
- 96AG(E)1090 Scheeder, J.; van Duynhoven, J. N. P. M.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1090-1093.
- 96CSC(2)553 Reetz, M. T.; *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; Macnicol, D. D.; Vögtle, F. Eds; Pergamon, Elsevier Science Ltd.; **1992**, *2*, 553-562.
- 96G99 Casnati, A.; Fochi, M.; Minari, P.; Pochini, A.; Reggiani, M.; Ungaro, R. *Gazz. Chim. Ital.*, **1996**, *126*, 99-106.
- 96JOC6651 Larsen, M.; Jørgesen, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6651-6655.
- 96T15171 Alcalde, E.; Alemany, M.; Gisbert, M. *Tetrahedron.*, **1996**, *52*, 15171-15188.
- 99CC295 Alcalde, E.; Álvarez-Rúa, C.; García-Granada, S.; García-López, E.; Mesquida, N.; Pérez-García, L. *Chem. Commun.*, **1999**, 295-296.
- 99GC23 Earle, M. J.; McCormac, P. B.; Plechkovaa, N. V.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **1999**, 23-25.
- 99JA9889 Huang, J.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9889-9890.
- 99JOM239 Egorochkin, A. N.; Khorshev, S. Ya.; Satgé, J.; Rivière, P.; Barrau, J. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *99*, 2, 239-249.
- 99T14523 Arduengo, A. J. III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron.*, **1999**, *55*, 14523-14534.
- 00JOM49 Wang, J. X.; Dash, A. K.; Berthet, J. C.; Ephritikhine, M.; Eisen, M. S. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *610*, 49-57.
- 00MI1 L. Mandolini and R. Ungaro. *Calixarenes in Action*; Imperial College Press: London, **2000**.
- 00PCT1 Jensen, B. S.; Teuber, L.; Strobaek, D.; Christophersen, P.; Olesen, S. P. *PCT Int. Appl.*, WO 0069823 A1 20001123, **2000**.
- 00RCMS1443 Alcalde, E.; Mesquida, N.; Vilaseca, M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2000**, *14*, 1443-1447.

- 00THS379 Alcalde, E.; Dinarès, I.; Mesquida, N.; Pérez-García, L. *Trends in Heterocyclic Systems*, **2000**, 4, 379-403.
- 01AG(E)486 Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 486-516.
- 01CJC1439 Gagnon, J.; Vecina, M.; Drouin, M.; Harvey, P. D. *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, 1439.
- 01JIPMC69 Kirkovits, G. J.; Shriver, J. A.; Gale, P. A.; Sessler, J. A. *J. Incl. Phenom. Macrocyclic. Chem.*, **2001**, 41, 69-75.
- 01JOC2281 Alcalde, E.; Ayala, C.; Dinarès, I.; Mesquida, N.; Sánchez-Ferrando, F. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2291-2295.
- 02AG(E)1290 Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1290-1309.
- 02AG(E)4176 Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 4176-4211.
- 02CEJ474 Alcalde, E.; Mesquida, N.; Pérez-García, L.; Ramos, S.; Alemany, M.; Rodríguez, M.L. *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 474-484.
- 02EJO1221 Alcalde, E.; Mesquida, N.; Alemany, M.; Alvarez-Rúa, C.; García-Granda, S.; Pacheco, P.; Pérez-García, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1221-1231.
- 02MI1 Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.
- 02OM2866 Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J.; Zhang, C.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2002**, 21, 2866-2873.
- 02T9633 Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron*, **2002**, 9633-9695.
- 03AG(E)5400 Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5400-5449.
- 03CCR191 Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 240, 191-221.
- 03CEJ2938 Handy, S. T. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 2938-2944.
- 03JA113 Perry, Marc C.; Cui, Xiuhua.; Powell, Mark T.; Hou, Duen-Ren.; Reibenspies, Joseph H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 113-123.

- 03JCS(D)2249 Webber, P. R. A.; Beer, P. D. *J. Chem Soc. Dalton Trans.*, **2003**, 2249-2252.
- 03MI1 Welton, T. *Ionic liquids in Synthesis*, Wasserscheid, P.; Welton, T., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- 03S2661 Liu, J.; Chen, J.; Zhao, J.; Zhao, Y.; Li, L.; Zhang, H. *Synthesis*, **2003**, 2661-2666.
- 04CCR2247 Crudden, C. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2247-2273.
- 04CCR2459 Welton, T. *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2459-2477.
- 04EJO607 Frank, M.; Maas, G.; Schatz, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 607-613.
- 04JA5030 Bondy, C. R.; Gale, P. A.; Loeb, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5030-5031.
- 04JA5046 Lebel, H.; Janes, M. K.; Charette, A. B.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5046-5047.
- 04MI2 Zapf, A. *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, Beller, M.; Bolm, C.; Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- 04MI49 Poole, C. F. *J. Chromatogr. A*, **2004**, 1037, 49-82.
- 04S1129 Koert, U.; Al-Momani, L.; Pfeifer J. R. *Synthesis*, **2004**, 1129-1146.
- 05AG(E)2537 Custelcean, R.; elmau, L. H.; Moyer, B. A.; Sessler, J. L.; Cho, W-S.; Gross, D.; Bates, G. W.; Brooks, S. J.; Light M. E.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 2537-2542.
- 05CC3761 Gale, P. A. *Chem. Commun.*, **2005**, 3761-3772.
- 05EJO1637 Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, R.; Garcia de Miguel C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1637-1643.
- 05JA2292 Sambrook, M. R.; Beer, P. D.; Wisnerm J. A.; Paul, R. W.; Cowley, A. R.; Szemes, F.; Drew, M. G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2292-2302.
- 05JA2398 Fukumoto, K.; Yoshizawa, M.; Ohno, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2398-2399.

- 05JA8270 Nishiyabu, R.; Anzenbacher Jr., P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8270-8271.
- 05JOC9288 Hyun Lee, S.; Kim, S.K.; Jung, J. H.; Kim, J. S. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9288-9295.
- 05MI1 Cragg, P. J. *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, **2005**.
- 05S2473 Machado, M. Y.; Dorta, R. *Synthesis*, **2005**, 2473-2475.
- 05SCh411 Matthews, S. E.; Beer, P. D. *Supramol. Chem.*, **2005**, *17*, 411-435.
- 06ACR465 Gale, P. A. *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 465-475.
- 06ACR897 Miao, W.; Chan T. H. *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 897-908.
- 06CC612 Lankshear, M. D.; Cowley, A. R.; Beer, P. D. *Chem. Commun.*, **2006**, 612-614.
- 06CCR3161 Gimeno, N.; Vilar, R. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 3161-3189.
- 06CSR355 Yoon, J.; Kim, S. K.; Singh, N. J.; Kim, K. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 355-360.
- 06EJIC3369 Agnihotri, P.; Suresh, E.; Paul, P.; Ghosh, P. K. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 3369-3381.
- 06EJO2378 Brendgen, T.; Frank, M.; Schatz, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2378-2383.
- 06EJO3988 Alcalde, E.; Mesquida, N.; Pérez-García, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3988-3996.
- 06JA9541 Cazacu, A.; Tong, C.; van der Lee, A.; Fyles, T. M.; Barboiu, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1134-1136.
- 06JCS(D)1134 Galbraith, S. G.; Lindoy, L. F.; Tasker, P. A.; Plieger, P. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2006**, 2249-2252.
- 06JOC1688 Fahlbusch, T.; Frank, M.; Schatz, J.; Schühle, D. T. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1688-1694.
- 06MI1 Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., **2006**.
- 06MI333 Baker, M. V.; Brown, D. H. *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 333-354.

- 06OBC1104 Zhou, H.; Suurowiec, K.; Purkiss, D. W.; Bartsch, R. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 1104-1114.
- 06SCh199 Casnati, A.; Sartori, A.; Pirondini, L.; Bonetti, F.; Pelizzi, N.; Sansone, F.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Supramol. Chem.*, **2006**, 199-218.
- 06TL7367 Allen, C.; Richard, P. L.; Ward, A. J.; van de Water, L. G. A.; Masters, A. F.; Maschmeyer, T. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7367-7370.
- 07ACR1182 Smiglak, M.; Metlen, A.; Rogers, R. D. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1182-1192.
- 07AG(E)2768 Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2768-2813.
- 07ARK408 Dinarès, I.; Mesquida, N. *Arkivoc*, **2007**, 408-420.
- 07CCR718 Gade, L. H.; Bellemin-Loponnaz, S. *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 718-725.
- 07CEJ1374 Plitt, P.; Gross, D. E.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 1374-1381.
- 07CEJ6864 Schmuck, C.; Rupprecht, D.; Junkers, M.; Schrader, T. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 6864-6873.
- 07CRV5606 Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5606-5655.
- 07CSR254 Baldini, L.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 254-266.
- 07CSR1732 Liddle, S. T.; Edworthy, I. S.; Arnold, P. L. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1732-1744.
- 07CSR198 Blondeau, P.; Segura, M.; Pérez-Fernández, R.; de Mendoza, J. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 198-210.
- 07CSR211 Vickers, M. S.; Beer, P. D. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 211-225.
- 07CSR254 Baldini, L.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 254-266.

- 07EJO1049 Imperato, G.; König, B.; Chiappe C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1049-1058.
- 07EJO2825 Wolfe D. M. ; Schreiner P. R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2825-2838.
- 07IJMS80 Alcalde, E.; Mesquida, N. *International J. Mass Spectrom.*, **2007**, 262, 80-87.
- 07JA1886 Santacroce, Paul V.; Davis, Jeffery T.; Light, Mark E.; Gale, Philip A.; Iglesias-Sánchez, J. C.; Prados, P.; Quesada, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1886-1887.
- 07JA3641 Cametti, M.; Nissinen, M.; Cort, A. D.; Mandolini, L.; Rissanen, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3641-3648.
- 07JA11020 Eller, L. R.; Stępień, M.; Fowler, C. J.; Lee, J. T.; Sessler, J. L.; Moyer, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11020-11021.
- 07JCS(D)2696 Alcalde, E.; Ceder, Rosa M.; López, C.; Mesquida, N.; Muller, G.; Rodríguez, S. *J. Chem Soc. Dalton Trans.*, **2007**, 2696-2706.
- 07JOC2419 Sun, X. H.; Li, W.; Xia, P. F.; Luo, H-B.; Wei, Y.; Wong, M. S.; Cheng, Y-K.; Shuang, S. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2419-2426.
- 07JOC2434 Ho, I-H.; Lee, G-H.; Chung, W-S. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2434-2442.
- 07JOC7790 Chu, Y.; Deng, H.; Cheng J.-P. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7790-7793.
- 07NJC684 Lankshear, M. D.; Dudley, I. M.; Chan, K.-M.; Beer, P. D. *New J. Chem.*, **2007**, 31, 684-690.
- 07OM250 Baker, M. V.; Brown, D. H.; Hesler, V. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics*, **2007**, 26, 250-252.
- 07OM253 Danopoulos, A. A.; Tsoureas, N.; Macgregor, S. A.; Smith, C. *Organometallics*, **2007**, 26, 253-263.
- 07OM1692 Liao, C-Y.; Chan, K-T.; Zeng, J-Y.; Hu, C-H.; Tu, C-Y.; Lee H. M. *Organometallics*, **2007**, 26, 1692-1702.
- 07OM5125 Dinarès, I.; Garcia de Miguel, C.; Font-Bardia, M.; Solans, X.; Alcalde, E. *Organometallics*, **2007**, 26, 5125-5128.
- 07S865 Alcalde, E.; Dinarès, I.; Mesquida, N.; Rodríguez S. *Synthesis*, **2007**, 865-872.

- 07SCh501 Alcalde; E.; Mesquida; N.; Vilaseca, M.; Álvarez-Rúa; C.; García-Granda S. *Supramol. Chem.*, **2007**, 501-509.
- 07T2363 Chowdhury, S.; Mohanb, R. S., Scott, J. L. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2363-2389
- 07T10778 Lutz, G.; Werner, A.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 10778-10787.
- 07TH1 Rodríguez, S. Tesi Doctoral, Universitat de Barcelona, **2007**.
- 07TL1221 Guo, D-S.; Liu, Z-P.; Ma, J-P.; Huang, R-Q. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 1221-1224.
- 07TL1493 Sato, K.; Sadamitsu, Y.; Arai, S.; Yamagishi, T. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 1493-1496.
- 07TOC47 Díez-González, S.; Nolan, S. P.; *Top. Organomet. Chem.*, **2007**, 21, 47-82.
- 07TOC83 Peris, E. *Top. Organomet. Chem.*, **2007**, 21, 83-116.
- 08AG(E)654 Weingrtnr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 654-670.
- 08CSR123 Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 123-150.
- 08CSR151 Gale, P. A.; García-Garrido S. E.; Garric, J. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 151-190.
- 08NJC392 Lungwitz, R.; Spange S. *New J. Chem.*, **2008**, 32, 392-394.

CAPÍTOL 9

DIFUSIÓ DE RESULTATS

9. DIFUSIÓ DE RESULTATS

El treball descrit a la present Memòria ha donat lloc fins al present a les següents comunicacions a congressos i publicacions:

Congressos

1. Aproximacions sintètiques de *N*-arilimidazoles impeditos estèricament mitjançant reaccions d'acoblament catalitzades per coure.
Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, S.; Garcia de Miguel, C.
Quarta Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans, gener del **2006**, Lleida.
Presencial.
2. Calixarene-Imidazolium salts Molecular Scaffolds.
Dinarès, I.; Garcia de Miguel, C.; Alcalde, E.
Jornada de Química de Catalunya i del Gran Sud-Oest Francès, novembre de **2006**, Barcelona.
Pòster.
3. Imidazolium-Calix[4]arene Molecular Frameworks: bis(*N*-Heterocyclic Carbenes) as Bidentate Ligands.
Immaculada Dinarès, Cristina Garcia de Miguel, Mercè Font-Bardia, Xavier Solans and Ermitas Alcalde.
XV Congreso de la Sociedad Española de Química Terapéutica.
Pòster.
4. Entramats Moleculars d'Imidazoli-Calix[4]arè.
Cristina Garcia de Miguel, Immaculada Dinarès, i Ermitas Alcalde.
Cinquena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans, gener del **2008**, Vic.
Comunicació Oral.
5. Novel Bidentated Ligands: bis(*N*-Heterocyclic Carbene) Calix[4]arene.
Dinarès, I.; Garcia de Miguel, C.; Ibañez, A.; Alcalde, E.
Conference on Supramolecular Approaches to Catalysis, Barcelona 2008.
Pòster.

6. Bis(Imidazolium)-Calix[4]arene Receptors for Anion Binding.
Immaculada Dinarès, Cristina Garcia de Miguel, Anna Ibañez, Neus Mesquida and Ermitas Alcalde.
XXth International Symposium on Medicinal Chemistry, Viena 2008.
Pòster.

Publicacions

1. Synthetic Approaches to Sterically Hindered *N*-Arylimidazoles through Copper-Catalyzed Coupling Reactions.
Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, S.; Garcia de Miguel, C.
Eur. J. Org. Chem., **2005**, 1637-1643.
Índex d'impacte: 2.769.
2. Imidazolium-Calix[4]arene Molecular Frameworks: Bis(*N*-heterocyclic carbenes) as Bidentate Ligands.
Dinarès, I.; Garcia de Miguel, C.; Font-Bardia, M.; Solans, X.; Alcalde, E.
Organometallics, **2007**, 5125-5128.
Índex d'impacte: 3.833.
3. Bis(Imidazolium)-Calix[4]arene Receptors for Anion Binding
Dinarès, I.; Garcia de Miguel, C.; Alcalde, E.
Organic & Biomolecular Chemistry, **2008**, enviat per la seva publicació.
Índex d'impacte: 3.167.

ANNEX 1:

PUBLICACIONES

Synthetic Approaches to Sterically Hindered *N*-Arylimidazoles through Copper-Catalyzed Coupling Reactions

Ermitas Alcalde,^{*[a]} Immaculada Dinarès,^{*[a]} Sandra Rodríguez,^[a] and Cristina Garcia de Miguel^[a]

Keywords: Arylation / Benzimidazole / Imidazole / *N*-Heterocyclic carbenes / Ullman-type condensation

Optimization studies allowed the efficient synthesis of a simple structural motif based on *meta*-bis(1-imidazolyl)benzenes **1** through copper-catalyzed coupling of 1,3-diiodobenzene and imidazole under mild reaction conditions. This protocol was then used to prepare a representative sterically hindered *N*-arylimidazole **2a**, the most common structural motif among *N*-heterocyclic carbenes (NHC). Having optimized the main variables governing Cu^I-catalyzed imidazole *N*-arylation, the

first Ullmann-type synthesis of *N*-mesitylimidazole (**2a**) is reported. Moreover, the coupling between boronic acids as the aryl donor partners and either imidazole or benzimidazole was examined; in all cases the reactions proceeded in very low yield.

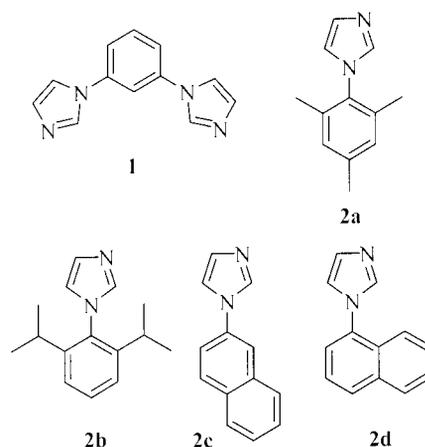
(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2005)

Introduction

A variety of coupling protocols for copper-mediated C(aryl)–N bond formation, especially the application of Ullmann-type condensations to the *N*-arylation of nitrogen heterocycles, have led to practical synthesis of sterically unhindered *N*-arylimidazoles together with other azoles and indoles. Among the synthetic routes available, the common “aryl donor” partners of imidazole are either aryl halides or arylboronic acids, and the aryl groups are sterically unhindered moieties.^[1] To the best of our knowledge, only two reports include several *ortho*-substituted Ar–I(Br)^[2a] or arylboronic acids,^[3] while no report deals with di-*ortho*-substituted aryl derivatives, such as 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene or 2,4,6-trimethylphenylboronic acid. Buchwald et al. have made advances in the development of Ullmann-type methodology, and *N*-arylation of *NH*-heteroaromatic compounds yields unhindered *N*-arylazoles,^[2b] e.g. *N*-arylimidazoles, and more or less hindered *N*-arylindoles,^[2a] together with *N*-arylpyrroles and *N*-arylpyrazoles.^[2c] Moreover, Cristau et al. have examined the copper-catalyzed *N*-arylation of azoles.^[2d,2e] As for the coupling of arylboronic acids with imidazoles,^[1] the latest development is a catalytic reaction in dry MeOH in the presence of a simple copper salt, such as CuCl or CuI.^[3]

In parallel, *N*-arylimidazoles are found in a broad array of imidazolium quaternary salts used as key precursors to

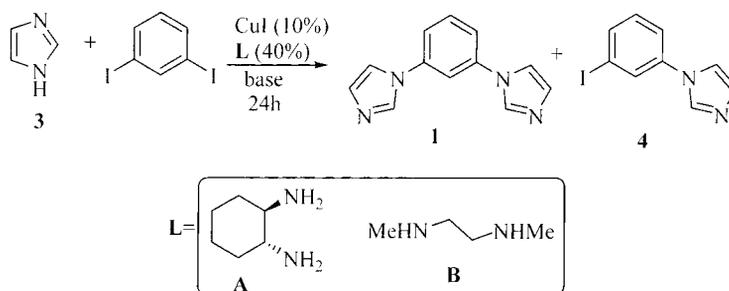
imidazolylienes, the largest class of *N*-heterocyclic carbenes (NHCs).^[4] As part of our ongoing research on imidazolium quaternary salts as the main structural motifs within dicationic imidazoliophanes,^[5a] and especially dicationic open-chain systems,^[5b] we pursued the synthesis of more or less sterically hindered *N*-arylimidazoles: bis(imidazole) **1** and *N*-arylimidazoles **2a–d**.



We examined the use of these protocols in the synthesis of simple targeted *N*-arylimidazole subunits, and we now report a mild protocol for an Ullmann-type condensation that allows the synthesis of bis(imidazole) **1**, the simple structural motif based on *meta*-bis(1-imidazolyl)benzenes, in excellent yield.^[6] More importantly, having optimized the relevant variables governing Cu-catalyzed *N*-arylation of imidazole, the first Ullmann-type synthesis of the sterically hindered 1-mesitylimidazole (**2a**) was accomplished in 50% isolated yield after chromatographic purification.

[a] Laboratori de Química Orgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII s/n, 08028-Barcelona, Spain
Fax: (internat.) + 34-934024539
E-mail: ealcalde@ub.edu

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org> or from the author.



Scheme 1.

Results and Discussion

Cu-catalyzed *N*-arylation of imidazole (**3**) was first addressed, in order to prepare 1,3-bis-(1-imidazolyl)benzene (**1**). We examined the coupling of imidazole (**3**) and 1,3-diiodobenzene under standard Buchwald *N*-arylation conditions:^[2b,7] 5 mol-% of air-stable CuI in combination with 20% of ligand, 1 M in 1,4-dioxane (Scheme 1). Since the aryl halide is disubstituted, the mol-% of CuI and the ligand were doubled; the selected ligands were the racemic *trans*-1,2-cyclohexanediamine (**A**)^[2b] together with *N,N'*-dimethylethylenediamine (**B**), which have been used in the *N*-arylation of indoles.^[2a]

Initially, K₂CO₃ was used as the base, but only monosubstituted derivative **4** was isolated (Table 1, entry 1). When the base was changed to Cs₂CO₃, the yield was improved to 80% for bis(imidazole) **1**. When coupling was carried out in a sealed tube at 95 °C, the yield was improved to 95% (entry 4), whereas in the presence of ligand **B** practically no reaction was observed. This approach works well for scale-up purposes because no chromatographic separations were required to obtain good yields (entry 6).

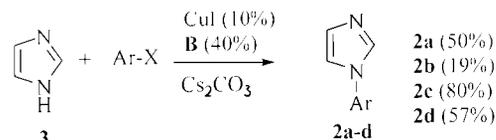
Table 1. Reactions of imidazole (**3**) with 1,3-diiodobenzene.^[a]

Entry	L	Base	T [°C]	Yield [%] ^[b]	
				1	4
1	A	K ₂ CO ₃	110	5 ^[c]	34
2	A	Cs ₂ CO ₃	110	80	15
3	A	Cs ₂ CO ₃	110 ^[d]	79	15
4	A	Cs ₂ CO ₃	95 ^[e]	95	5
5	B	Cs ₂ CO ₃	95 ^[e]	—	10 ^[e]
6 ^[f]	A	Cs ₂ CO ₃	95 ^[e]	89 ^[g]	8

[a] All reactions 0.5 M in 1,4-dioxane with respect to 1,3-diiodobenzene unless otherwise noted. [b] Isolated yield after chromatographic purification. [c] Calculated by ¹H NMR from treated reaction mixture. [d] 48 h. [e] Sealed tube. [f] Scale up to 5 mmol. [g] 76% yield from first crystallization of reaction mixture in hexane/Me₂CO.

We next examined the utility of this modified Cu-catalyzed *N*-arylation procedure for the preparation of sterically hindered *N*-arylimidazoles (Scheme 2).

For *N*-mesitylimidazole (**2a**), only three experimental procedures are described in the literature, excluding patents. The classical multicomponent imidazole synthesis has been applied starting from mesitylammonium salt^[8] or from mesitylamine,^[4c,9] yields range from 17% to 43%.^[10]



Scheme 2.

As a starting point, we assayed conditions similar to those used to prepare the *meta*-bis(*N*-imidazolyl)benzene (**1**), but no reaction was observed since the C-aryl donor is 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene. Other conditions were then examined by raising the reaction temperature and by changing the catalyst, solvent (1,4-dioxane, toluene, DME, DMF) and ligand (see Supporting Information). At 170 °C, in DMF with 10 mol-% of CuI and 40 mol-% of ligand **B**, the reaction progressed to afford the *N*-mesitylimidazole (**2a**) in 26% yield (see Table 2, entry 1). With a reaction time of 48 h, the yield reached 50% after chromatographic purification (entry 2), and this isolated yield was maintained when the reaction was scaled up to 10 mmol.

Table 2. Selected results in the preparation of 1-mesitylimidazole (**2a**), in the presence of Cs₂CO₃ as a base.^[a]

Entry	L	Solvent	T [°C]	Time [h]	Yield [%]
					^[b]
1	B	DMF	170	24	26
2	B	DMF	170	48	50
3 ^[c]	B	DMF	170	48	47
4	A	DMF	170	48	37
5 ^[d]	B	DMF	170	48	38
6 ^[e]	B	DMF	170	48	54

[a] All reactions 1 M with respect to 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene unless otherwise noted. [b] Isolated yield after chromatographic purification. [c] With 5 mol-% CuI and 20 mol-% L. [d] 0.5 M. [e] 2 M.

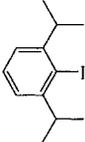
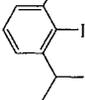
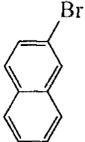
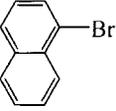
Similar results were observed when the standard percentages,^[7] 5 mol-% of CuI and 20 mol-% of ligand, were used (entry 3), whereas the use of ligand **A** reduced the yield (entry 4). Although the optimal initial concentration of the starting materials with respect to 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene showed that the coupling was most efficient at 2 M (en-

try 6), when the reaction was scaled up to 10 mmol, the yield was decreased by 25%, and the formation of mesitylene was observed.

As for the base,^[1] a mild Ullmann-type condensation procedure has recently been applied to the synthesis of secondary arylamines through the use of CuI and CsOAc in the absence of ligand.^[11] Thus, Cs₂CO₃ was replaced by CsOAc, and the results are compiled in Table S2 (see Supporting Information). The first run gave *N*-mesitylimidazole (**2a**) in 33% yield and the workup was very simple. In addition, the coupling was subjected to the same conditions as reported,^[11] and the yield was decreased to 12% (see Supporting Information).

The best reaction conditions for the preparation of **2a** were then applied to other *N*-arylimidazoles such as **2b–d** (Scheme 2, Table 3 and Supporting Information). Coupling of imidazole (**3**) with the sterically congested 2-iodo-1,3-diisopropylbenzene was clearly less efficient, and when we scaled up the reaction to 10 mmol, the yield was maintained; curiously, at higher temperatures, the yield decreased. The best way to prepare **2b** is by the two-step modified classical imidazole synthesis starting from 2,6-diisopropylaniline.^[9]

Table 3. Selected results for reactions of aryl halides with imidazole (**3**).^[a]

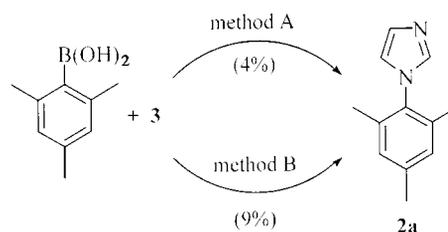
Compd.	Ar-X	Conc.	<i>T</i> [°C]	Time [h]	Yield [%] ^[b]
2b		1M	170	48	19
		2M	170	48	16
2c		0.5M ^[c,d]	95	24	n.r.
		1M	170	48	80
2d		1M	170	48	57

[a] All reactions were carried out in DMF unless otherwise noted.
[b] Isolated yield. [c] With 5 mol-% CuI and 20 mol-% ligand **A**.
[d] In 1,4-dioxane.

On the other hand, the Ullmann-type condensation should work very well with unhindered aryl halides under standard coupling conditions;^[1,2] by using this one-step route, 1-(2-naphthyl)-1*H*-imidazole (**2c**) has recently been prepared in 54% isolated yield from 2-bromonaphtha-

lene.^[4c] By exploiting the modified protocol applied to 1,3-iodobenzene (see Table 1, entry 4), no reaction was observed, whereas by forcing the conditions, 1-(2-naphthyl)-1*H*-imidazole (**2c**) was obtained in good yield (Table 3); following our protocol, the yield was 26% higher than that previously reported.^[4c] In contrast, 1-(1-naphthyl)-1*H*-imidazole (**2d**) was obtained in 57% isolated yield, whereas yields of 85% have been reported.^[4c]

An alternative protocol for C–N bond formation involves the reactions of arylboronic acids with *NH*-azoles using stoichiometric or catalytic amounts of a copper source; the Chan–Evans–Lam modified Ullmann condensation appears to be an efficient *N*-arylation method for azoles including imidazole (**3**).^[1] For reasons of brevity, unproductive experiments related with the application of the Chan–Evans–Lam modified Ullmann condensation, both stoichiometric and catalytic Cu^{II} protocols,^[12] are omitted (see Supporting Information). Coupling with the sterically hindered 2,4,6-trimethylphenylboronic acid was then examined under a variety of reaction conditions, and the best experiment gave *N*-mesitylimidazole (**2a**) in very low yield as shown in Scheme 3 (method A). Other arylboronic acids were also used, including simple phenylboronic and 1-naphthylboronic acids (see Supporting Information).

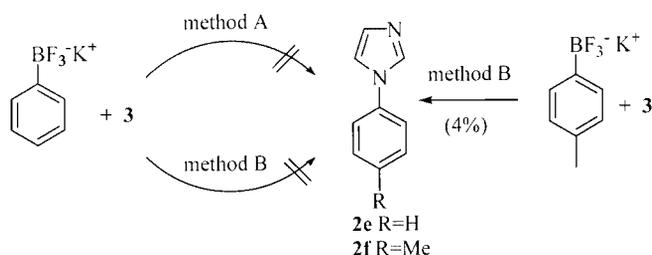


Scheme 3. Reagents and conditions: Method A = Ar-B(OH)₂ (2 mmol), Cu(OAc)₂ (1.1 mmol), Py (2.2 mmol), **3** (1 mmol), dry CH₂Cl₂, air, 25 °C, 48 h; Method B = Ar-B(OH)₂ (1 mmol), CuI (0.05 mmol), **3** (1.2 mmol), dry MeOH, air, reflux, 6 h.

Concurrently with our work, Yu et al.^[3] reported that a simple copper salt catalyzed the coupling of imidazole with arylboronic acids in MeOH, but this recent coupling protocol has not yet been extended to the preparation of 1-mesitylimidazole (**2a**), even though 2,4,6-trimethylphenylboronic acid is currently commercially available. We attempted to apply this new protocol to the coupling between 2,4,6-trimethylphenylboronic acid and imidazole (**3**) (Scheme 3, method B).

By following the same experimental procedure,^[3] and with CuCl (5 mol-%), the coupling reaction afforded an 8% yield of the desired 1-mesitylimidazole (**2a**, entry 1, Table 4), whereas with CuI (5 mol-%) the average yield was 9% (entries 2 and 3, Table 4). Other variables such as solvent and mol-% of the catalyst were examined, and neither product formation nor any trace of **2a** were observed (see Supporting Information). For **2d** and **2e**, the coupling yields were lower than those reported.^[3] Consequently, these protocols were not further investigated.

Since potassium aryltrifluoroborate salts are another source of arylboron,^[1,13,14] the reaction of imidazole (**3**)



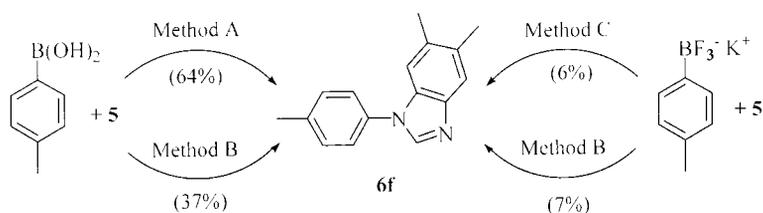
Scheme 4. Reagents and conditions: Method A = Ph-BF₃⁻K⁺ (2 mmol), Cu(OAc)₂ (1.1 mmol), Py (2.2 mmol), **3** (1 mmol), dry CH₂Cl₂, air, 25 °C, 48 h; Method B = Ar-BF₃⁻K⁺ (1 mmol), CuI (0.05 mmol), **3** (1.2 mmol), dry MeOH, air, reflux, 3 h.

Table 4. Selected results in the reactions of arylboronic acids and imidazole (**3**).

Compd.	Ar-X	Conc.	T [°C]	Time [h]	Yield [%] ^[a]
2b		1M	170	48	19
		2M	170	48	16
2c		0.5M ^[c,d]	95	24	n.r
		1M	170	48	80
2d		1M	170	48	57

[a] Isolated yield.

with unhindered potassium aryltrifluoroborate salts was then examined (Scheme 4). Potassium phenyltrifluoroborate gave no trace of **2e**, whereas potassium 4-methylphenyltrifluoroborate generated the unhindered *N*-arylimidazole **2f** in very low yield (4%). This is the first example of *N*-arylation of azoles by ArBF₃⁻K⁺ salts.



Scheme 5. Reagents and conditions: Method A = Ar-B(OH)₂ (2 mmol), Cu(OAc)₂ (1.1 mmol), Py (2.2 mmol), **5** (1 mmol), dry CH₂Cl₂, air, room temperature, 48 h; Method B = Ar-BX_n (1 mmol), CuI (0.05 mmol), **5** (1.2 mmol), dry methanol, air, reflux, 3 h; Method C = Ar-BF₃⁻K⁺ (1.1 mmol), Cu(OAc)₂ (1.1 mmol), Py (2.2 mmol), **5** (1 mmol), dry 1,4-dioxane, air, room temperature, 24 h.

N-Arylation of Benzimidazole

Given the results for 1*H*-imidazole (**3**), *N*-arylation of 5,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**5**)^[15a] was examined. To date, coupling protocols for copper-mediated C(aryl)-N bond formation when benzimidazoles are the nucleophilic reaction partner have received little attention.^[1] For aryl halides as the aryl donor, Buchwald et al. have introduced a general Ullmann-type synthesis of unhindered *N*-arylazoles^[1,2b] and unhindered 1-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-benzimidazole, for example, has been obtained in 91% yield.^[15b] Accordingly, several experiments involving the Cu-catalyzed coupling between 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene and 5,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**5**) were carried out, under the best reaction conditions found for preparation of **2a**, with changes in the concentration or the reaction temperature (see Table S5 in Supporting Information). Surprisingly, none of these experiments generated *N*-mesityl-5,6-dimethylbenzimidazole (**6a**), thus necessitating other experimental conditions beyond the scope of the present study. It is clear that the general conditions should be adapted for each substrate type.

When ArB(OH)₂ is the aryl donor,^[1] this copper-catalyzed C(aryl)-N bond formation has many drawbacks, which, in particular cases, have been resolved.^[3,12] To the best of our knowledge, there are two protocols for the synthesis of *N*-arylated benzimidazoles^[12] and imidazoles^[3] that merit attention due to their efficiency; unhindered *N*-arylazoles have been obtained in respectable yields.

Accordingly, coupling of unhindered ArB reagents^[1,13] and 5,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**5**) was examined by using the stoichiometric Cu^{II} method^[12a] and the catalytic Cu^I method^[3] (Scheme 5). When ArB(OH)₂ was the aryl donor, method A^[12a] gave the unhindered *N*-arylbenzimidazole **6f** in 64% yield, whereas by using method B,^[3] the yield

was reduced to 37%. Alternatively, the coupling of the corresponding $\text{ArBF}_3\text{-K}^+$ salt and benzimidazole **5** (method C) produced **6f**, albeit in low yields.^[14]

Conclusions

The Ullmann-type condensation between 1,3-diodobenzene and imidazole (**3**) under mild reaction conditions afforded simple *meta*-bis(1-imidazolyl)benzene (**1**) in excellent yield, and application of this Cu-catalyzed *N*-arylation protocol to the synthesis of basic sterically hindered *N*-arylimidazoles was examined. We identified the optimal conditions for the coupling of 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene and imidazole (**3**), and the best experiment gave *N*-mesitylimidazole (**2a**) in 50% yield, although the reaction temperature is high. As an alternative route, the coupling of 2,4,6-trimethylphenylboronic acid with imidazole (**3**) was also examined, and after a trial of a variety of conditions, the best experiment gave **2a** in very low yield, confirming the capricious nature of the reaction with arylboronic acids as aryl donor partners. From these optimization studies for the synthesis of topical and useful imidazole units **1**, **2a**, **2c** and **2d** we conclude that the method of choice is Ullmann-type condensation with aryl halides as aryl donors and CuI as the catalyst, whereas the best option to prepare 1-(2,6-diisopropylphenyl)-imidazole (**2b**) is a recently reported two-step modified classical imidazole synthesis. Efforts are currently being directed toward the use of these imidazole building blocks for the construction of molecular scaffolds ranging from dicationic and polycationic systems to their metal complexes.

Experimental Section

General Remarks: All reactions were carried out in glassware that had been oven-dried and cooled under a stream of argon. Commercially available reagents were used without further purification. 1-Iodo-2,6-diisopropylbenzene was synthesized according to literature procedure.^[11] All materials were weighed in air. All yields reported in Tables 1–6 refer to isolated yields (average of two runs) of compounds estimated to be pure as determined by ¹H NMR and TLC. The new compounds **4** and **6f** were further characterized by elemental analysis. Compounds described in the literature were characterized by comparison of their ¹H NMR spectra to previously reported data.

1,3-Bis(1-imidazolyl)benzene (1): An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with imidazole **3** (0.163 g, 2.4 mmol), CuI (0.019 g, 0.1 mmol), Cs_2CO_3 (1.368 g, 4.2 mmol), 1,3-diiodobenzene (0.330 g, 1 mmol), racemic *trans*-1,2-cyclohexanediamine (0.048 mL, 0.4 mmol) and 2 mL of dry 1,4-dioxane under a stream of argon. The reaction tube was quickly sealed and the contents were stirred at 95 °C for 24 h. The cooled reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through a plug of silica gel and eluted with additional EtOAc saturated with NH_3 . The filtrate was concentrated, and the resulting residue was purified by column chromatography [hexane/EtOAc (1:1); EtOAc/ NH_3 ; EtOAc/MeOH (9:1)] to provide 1-(3-iodophenyl)-1*H*-imidazole (**4**, 0.014 g, 5% yield) and bis(1-imidazolyl)benzene (**1**, 0.200 g, 95% yield).

1,3-Bis(1-imidazolyl)benzene (1): ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (br.s, 2 H), 7.61 (t, 1 H, J = 8 z), 7.42 (s, 1 H), 7.41 (d, 2 H, J = 8 z), 7.33 (br.s, 2 H), 7.24 (br.s, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 138.6, 135.4, 131.4, 131.0, 120.1, 118.0, 114.5 ppm. EI-MS: m/z (%): 210 (100) [M^+]. M.p. 136–137 °C. The NMR spectroscopic data are in accordance with those reported.^[6]

1-(3-Iodophenyl)-1*H*-imidazole (4): Colorless foam. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (br.s, 1 H), 7.75 (br.s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.26 (br.s, 1 H), 7.23–7.17 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 138.1, 136.3, 135.3, 131.1, 130.6, 130.2, 120.5, 117.9, 94.6 ppm. EI-MS: m/z (%): 270 (100) [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_7\text{IN}_2\cdot 0.5\text{Me}_2\text{CO}$ (299.11): calcd. C 42.16, H 3.37, N 9.37; found C 42.43, H 3.16, N 9.08.

Typical Procedure for *N*-Arylation of Imidazole: An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with aryl halide (1 mmol), imidazole **3** (0.082 g, 1.2 mmol), CuI (0.019 g, 0.1 mmol), dry DMF (1 mL), *N,N'*-dimethylethylenediamine (0.041 mL, 0.4 mmol) and Cs_2CO_3 (0.684 g, 2.1 mmol) under a stream of argon. The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred magnetically at 170 °C for 48 h. The resulting suspension was cooled to room temperature, and Cl_2CH_2 (20 mL) and NH_4OH (20 mL) were added. The separate layers were washed, combined organic layers were dried, and solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc) to afford pure product.

1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1*H*-imidazole (2a): The product was obtained as a colorless crystalline solid (0.095 g, 50% yield). ¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.97 (s, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.99 (s, 6 H) ppm. M.p. 116–117 °C. The NMR spectroscopic data are in accordance with those reported.^[4c]

1-(2,6-Diisopropylphenyl)-1*H*-imidazole (2b): The product was obtained as colorless needles (0.044 g, 19% yield). ¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (br.s, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.95 (br.s, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 1.13 (d, 6 H) ppm. M.p. 122–123 °C. The NMR^[4c] data and m.p.^[9] are in accordance with those reported.

1-(2-Naphthyl)-1*H*-imidazole (2c): The product was obtained as a white solid (0.156 g, 80% yield). ¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.00–7.83 (m, 5 H), 7.78 (s, 1 H), 7.59–7.51 (m, 3 H), 7.42 (br.s, 1 H), 7.27 (s, 1 H) ppm. M.p. 122–123 °C. The NMR spectroscopic data and m.p. are in accordance with those reported.^[4c]

1-(1-Naphthyl)-1*H*-imidazole (2d): The product was obtained as a white solid (0.112 g, 57% yield). ¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.98–7.94 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.61–7.44 (m, 5 H), 7.31–7.27 (m, 2 H) ppm. M.p. 72 °C. The NMR spectroscopic data are in accordance with those reported.^[4c]

Preparation of 1-(2,4,6-Trimethylphenyl)imidazole (2a) from 2,4,6-Trimethylphenylboronic Acid. Method A: An oven-dried two-necked round-bottomed 50 mL flask containing a magnetic stirrer bar was charged with 2,4,6-trimethylphenylboronic acid (0.695 g, 4.24 mmol), anhydrous $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.423 g, 2.33 mmol), pyridine (0.375 mL, 4.66 mmol) and CH_2Cl_2 (10 mL). After five minutes, imidazole (0.144 g, 2.12 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at room temperature for 48 h. MeOH/ NH_3 (6 mL) was added, the solution was evaporated, and the residue was filtered through a 1 × 1 cm pad of silica gel and eluted with EtOAc. Purification by flash chromatography on alumina (3 × 15 cm; CH_2Cl_2) provided *N*-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazole (**2a**, 0.016 g, 4% yield).

Method B: An oven-dried round-bottomed 50 mL flask containing a magnetic stirrer bar was charged with 2,4,6-trimethylphenylbo-

ronic acid (0.164 g, 1 mmol), CuI (0.009 g, 0.05 mmol), and dry MeOH (5 mL). After five minutes, imidazole (0.082 g, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at reflux for 6 h. The solvent was evaporated, and NH₄OH solution (10%, 5 mL) and EtOAc (5 mL) were added. The organic layer was washed with water and dried, and the solvent was removed. Purification by flash chromatography on silica (1 × 15 cm; EtOAc) provided *N*-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazole (**2a**, 0.017 g, 9% yield).

5,6-Dimethyl-1-(4-methylphenyl)-1*H*-benzimidazole (6f). **Method A:** An oven-dried two-necked round-bottomed 50 mL flask containing a magnetic stirrer bar was charged with 4-methylphenylboronic acid (0.272 g, 2 mmol), anhydrous Cu(OAc)₂ (0.200 g, 1.1 mmol), pyridine (0.18 mL, 2.2 mmol) and CH₂Cl₂ (4 mL). After five minutes, 5,6-dimethylbenzimidazole (**5**, 0.146 g, 1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at room temperature for 48 h. MeOH/NH₃ (3 mL) was added, the solution was evaporated, and the residue was filtered through a 1 × 1 cm pad of silica gel and eluted with EtOAc. Purification by flash chromatography on silica gel (2 × 15 cm; EtOAc) provided 5,6-dimethyl-1-(4-methylphenyl)benzimidazole (**6f**, 0.151 g, 64% yield).

Method B: An oven-dried round-bottomed 50 mL flask containing a magnetic stirrer bar was charged with 4-methylphenylboronic acid (0.136 g, 1 mmol) or potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (0.198 g, 1 mmol), CuI (0.009 g, 0.05 mmol) and dry MeOH (4 mL). After five minutes, 5,6-dimethylbenzimidazole (**5**, 0.175 g, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at reflux for 3 h. The solvent was evaporated, and NH₄OH solution (10%, 5 mL) and EtOAc (5 mL) were added. The organic layer was washed with water and dried, and the solvent was removed. Purification by flash chromatography on silica (1 × 15 cm; EtOAc) provided 5,6-dimethyl-1-(4-methylphenyl)benzimidazole (**6f**; see Scheme 5).

Method C: An oven-dried two-necked round-bottomed 50 mL flask containing a magnetic stirrer bar was charged with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (0.217 g, 1.1 mmol), anhydrous Cu(OAc)₂ (0.200 g, 1.1 mmol), pyridine (0.18 mL, 2.2 mmol) and dry 1,4-dioxane (4 mL). After five minutes, 5,6-dimethylbenzimidazole (**5**, 0.146 g, 1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at room temperature for 24 h. MeOH/NH₃ (6 mL) was added, the solution was evaporated, and the residue was filtered through a 1 × 1 cm pad of silica gel and eluted with EtOAc. Purification by preparative chromatography on a silica gel plate with EtOAc/CHCl₃ (75:25) as the eluent provided 5,6-dimethyl-1-(4-methylphenyl)benzimidazole (**6f**, 0.013 g, 6% yield).

5,6-Dimethyl-1-(4-methylphenyl)-1*H*-benzimidazole (6f): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.39–7.34 (AA'BB' syst., 4 H), 7.27 (s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 142.3, 141.7, 138.2, 134.0, 133.2, 132.6, 132.0, 130.7, 124.1, 120.6, 110.8, 21.3, 20.8, 20.5 ppm. M.p. 96–97 °C. EI-MS: *m/z* (%): 236 (100) [M⁺]. C₁₆H₁₆N₂ (236.31): calcd. C 81.32, H 6.82, N 11.85; found C 81.16, H 6.98, N 11.67.

Supporting Information Available (see also footnote on the first page of this article): Tables S2 and S5. Complete Tables 2, 3 and 4. Experimental procedures not detailed in the printed manuscript and attempted preparation of *N*-arylazoles from arylboronic acids (Schemes 6 and 7).

Acknowledgments

This research was supported by the Dirección General de Investigación (DGI), Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCyT), Spain

(project BQU2002–0347). Additional support was provided by the Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya (grant 2001SGR00082). S. R. thanks the Departament d'Universitats, Recerca i Societat de l'Informació (DURSI) de la Generalitat de Catalunya for an F. I. fellowship. C. G. thanks DGI, MEC (Spain) for an F.P.I. fellowship.

- [1] For a review of the state of the art in modern synthetic methods for copper-mediated *C*–(aryl)–heteroatom bond formation, see: S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449.
- [2] a) J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684–11688, and references cited therein. b) A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729; c) J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578–5587; d) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695–709; e) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607–5622.
- [3] J.-B. Lan, L. Chen, X.-Q. Yu, J.-S. You, R.-G. Xie, *Chem. Commun.* **2004**, 188–189 and references cited therein.
- [4] For recent reviews on NHC, see: a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309; b) M. C. Perry, K. Burgess, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951–961. For some examples on chiral NHC ligands for the development of new asymmetric catalysts, see: c) M. C. Perry, X. Cui, M. T. Powell, D.-R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113–123. For calix[4]arene-supported NHC ligands, see: d) F. Markus, G. Mass, J. Schatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 607–613.
- [5] a) E. Alcalde, N. Mesquida, M. Vilaseca, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2000**, *14*, 1443–1447 and references cited therein. b) E. Alcalde, N. Mesquida, M. Alemany, C. Alvarez-Rúa, S. García-Granda, P. Pacheco, L. Pérez-García, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1221–1231 and references cited therein.
- [6] Concomitant with our work, an Ullmann-type condensation procedure was also applied to prepare bis(imidazole) **1**: V. C. Vargas, R. J. Rubio, T. K. Hollis, M. E. Salcido, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4847–4849.
- [7] For the coupling of imidazole (**3**) with 5-iodo-1,3-dimethylbenzene reported by Buchwald et al.,^[2b] the reaction was carried out in the presence of 5 mol-% of air-stable CuI in combination either with 10 mol-% of 1,10-phenanthroline or, as the Supporting Information indicates, 20% of racemic *trans*-1,2-cyclohexanediamine (**A**), 1 M in 1,4-dioxane. On the other hand, Burgess et al.^[4c] have pointed out that 1,10-phenanthroline can be difficult to separate from the *N*-arylimidazole product.
- [8] M. G. Gardiner, W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, J. Schwarz, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 239–247.
- [9] Concurrent with our work, Zang et al. reported a convenient modified two-step procedure for the classical synthesis of imidazoles and its applicability to the preparation of sterically hindered *N*-arylimidazoles; for example 1-mesityl-1*H*-imidazole (**2a**, 43%) and 1-(2,6-diisopropylphenyl)-1*H*-imidazole (**2b**, 45%); J. Liu, J. Chen, J. Zhao, Y. Zhao, L. Li, H. Zhang, *Synthesis* **2003**, 2661–2666 and references cited therein.
- [10] In our hands, following the protocols described by Herrmann et al.^[8] and Burgess et al.,^[4c] *N*-mesitylimidazole **2a** was obtained in ca. 15% isolated yield whereas the modified two-step procedure recently reported by Liu et al.^[9] worked very well (43% yield).
- [11] K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4987–4990.
- [12] a) Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941–2944; b) J. P. Collman, M. Zhong, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233–1236.
- [13] For a review on potassium trifluoro(organo)borates, see: S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327. For a

ligand- and base-free Cu^{II}-catalyzed C–N bond-formation method for the coupling of either ArB(OH)₂ or ArBF₃–K⁺ with amines, anilines as well as pyrrole,^[14] see: T. D. Quach, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397–4440 and references cited therein.

[14] In general, *N*-arylation of primary and secondary amines and anilines with PhB(OH)₂ gave slightly greater yields than PhBF₃–K⁺.^[13]

[15] a) For ¹H NMR spectral simplification, 5,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**5**) was used instead of 1*H*-benzimidazole. b) Cu-catalyzed coupling of 5-iodo-1,3-dimethylbenzene with 1*H*-benzimidazole was reported to proceed in 91% yield.^[2b,c]

[16] B. S. Jensen, L. Teuber, D. Strobaek, P. Christophersen, S. P. Olesen, *PCT Int. Appl.* **2000**, WO 0069823A120001123.

Received: June 30, 2004

Synthetic Approaches to Sterically Hindered *N*-Arylimidazoles through Copper-Catalyzed Coupling Reactions

Ermitas Alcalde,^{*[a]} Immaculada Dinarès,^{*[a]} Sandra Rodríguez,^[a] and Cristina Garcia de Miguel^[a]

Keywords: Arylation / Benzimidazole / Imidazole / *N*-Heterocyclic carbenes / Ullmann-type condensation

On page 1640 of the original article,^[1] Table 3 has been inadvertently repeated as Table 4; the missing correct Table 4 is given below.

Table 4. Selected results in the reactions of arylboronic acids and imidazole (3).

C1=CN=CNC1 + Ar-B(OH)₂ $\xrightarrow[\text{reflux}]{\text{CuX}}$ C1=CN(C1)Ar

3 2

Compd.	Ar-B(OH) ₂	Entry	CuX (mol%)	Solvent	Time [h]	Yield [%] ^[a]
2a		1	CuCl (5)	MeOH	6	8
		2	CuI (5)	MeOH	6	6
		3	CuI (5)	MeOH	6	12
2d			CuI (5)	MeOH	6	43
2e			CuI (5)	MeOH	3	76

[a] Isolated yield.

The Editors

[1] E. Alcalde, I. Dinarès, S. Rodríguez, C. Garcia de Miguel, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1637–1643.

Received: April 18, 2006
Published Online: May 8, 2006

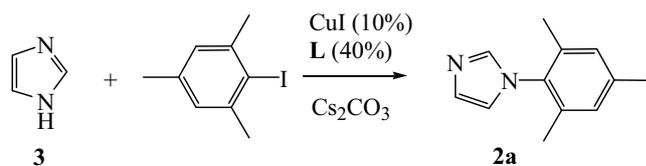
[a] Laboratori de Química Orgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,
Av. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Spain
Fax: +34-934024539
E-mail: ealcalde@ub.edu

SUPPORTING INFORMATION

Title: Synthetic Approaches to Sterically Hindered *N*-Arylimidazoles through Copper-Catalyzed Coupling Reactions

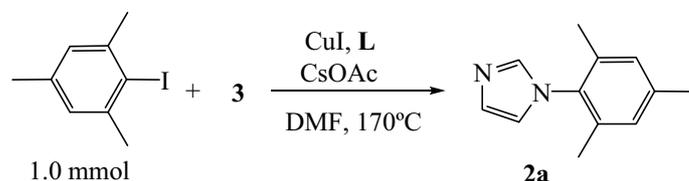
Author(s): Ermitas Alcalde,* Immaculada Dinarès,* Sandra Rodríguez, Cristina Garcia de Miguel

Ref. No.: O040453

Table S1. Preparation of 1-mesitylimidazole **2a**, using Cs₂CO₃ as a base^[a]

Entry	L	Solvent	T [°C]	Time [h]	Yield [%] ^[b]
1 ^[c]	A	Dioxane	110	24	n.r.
2 ^[c]	A	Toluene	120	24	n.r.
3 ^[c]	B	DME	135	24	n.r.
4	B	DME	150	24	n.r.
5	B	DMF	170	24	26
6	B	DMF	170	48	50
7	A	DMF	170	48	37
8 ^[c]	B	DMF	170	48	47
9 ^[d]	B	DMF	170	48	38
10 ^[e]	B	DMF	170	48	54

^[a] All reactions 1M with respect to 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene unless otherwise noted. ^[b] Isolated yield after chromatographic purification. ^[c] With 5 mol% CuI and 20 mol% L. ^[d] 0.5M. ^[e] 2M

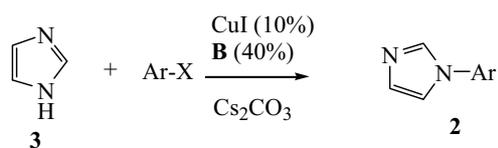
Table S2. Preparation of 1-mesitylimidazole **2a**, using CsOAc as a base^[a]

Entry	3 [mmol]	CuI [mol%]	L	CsOAc [mmol]	Time [h]	Yield [%] ^[b]
1	1.2	10	B ^[c]	2.1	48	33
2 ^[d]	1.2	10	B ^[c]	2.1	48	13
3	1.2	10	B ^[c]	4.2	48	9
4	5.0	100	— ^[e]	2.5	24	12

^[a] All reactions 1M with respect to 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene.

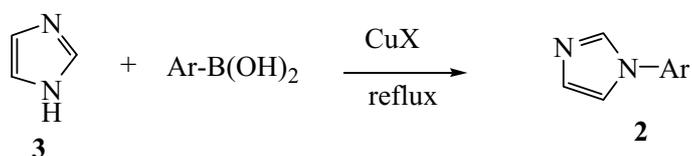
^[b] Isolated yield after chromatographic purification. ^[c] 40 mol%. ^[d]

Scale-up to 10 mmol. ^[e] Following ligand-free protocol (ref. ^[1]).

Table S3. Reaction of aryl halides with imidazole **3**^[a]

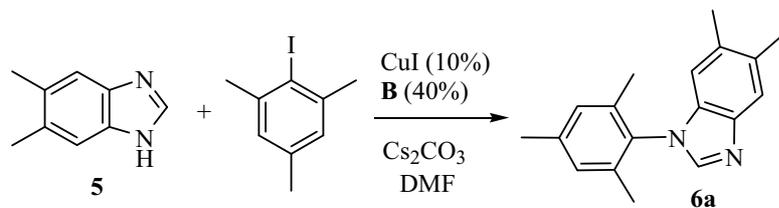
Compd.	Ar-X	Conc.	T [°C]	Time [h]	Yield [%] ^[b]
2b		1M	170	48	19
		0.5M	170	48	traces
		2M	170	48	16
		1M	190	48	8
2c		0.5M ^[c,d]	95	24	n.r
		1M	170	48	80
2d		1M	170	48	57

^[a] All reactions were carried out in DMF unless otherwise noted. ^[b] Isolated yield. ^[c] With 5 mol% CuI and 20 mol% ligand A. ^[d] In 1,4-dioxane.

Table S4. Reaction of arylboronic acids and imidazole **3**

Compd.	Ar-B(OH) ₂	Entry	CuX (mol%)	Solvent	Time [h]	Yield [%] ^[a]
2a		1 ^[b]	CuCl (5)	MeOH	6	8
		2 ^[b]	CuI (5)	MeOH	6	6
		3 ^[b]	CuI (5)	MeOH	6	12
		4	CuI (10)	MeOH	6	n.r.
		5	CuI (5)	i-PrOH	6	n.r.
		6	CuCl (100)	MeOH	6	3
2d			CuI (5)	MeOH	6	43
2e			CuI (5)	MeOH	3	76
2f			CuI (5)	MeOH	6	18

^[a] Isolated yield. ^[b] Following the experimental procedure as in literature.^[4]

Table S5. Attempted preparation of *N*-mesitylbenzimidazole **6a**

Compd.	Entry	Conc.	<i>T</i> [°C]	Time [h]	Yield [%]
6a	1	1M	170	48	n.r
	2	0.5M	170	48	traces
	3	1M	190	48	n.r

General Considerations: All reactions were carried out in glassware that was oven-dried and cooled under argon. All reagents were commercially available and used without further purification. *N,N'*-Dimethylethylenediamine, racemic *trans*-1,2-cyclohexanediamine, 1,3-diiodobenzene, 2-bromonaphthalene, 1-bromonaphthalene, 2,4,6-trimethylphenylboronic acid, 5,6-dimethyl-1*H*-benzimidazole **5**, CuCl and CsOAc were purchased from Aldrich and used without further purification. CuI was purchased from Riedel-deHaën. Imidazole **3**, phenylboronic acid, 4-methylboronic acid, 1-naphthylboronic acid, 2,6-diisopropylaniline, Cu(OAc)₂ and Cs₂CO₃ were purchased from Fluka. 2-Iodo-1,3,5-trimethylbenzene, potassium phenyltrifluoroborate and potassium 4-methylphenyltrifluoroborate was purchased from Lancaster. 1,4-Dioxane and DMF (anhydrous with molecular sieves) were purchased from Scharlau. 1-Iodo-2,6-diisopropylbenzene was synthesized according to the literature procedure.^[2] All materials were weighed in the air. Flash column chromatography was performed with Silica 60 A.C.C 35-70 μm Chromagel SDS. ¹H NMR and ¹³C NMR were recorded on a Varian Gemini 200 (200 and 50.3 MHz), Varian Gemini 300 (300 and 75.4 MHz) and Varian Mercury 400 (400 and 100.6 MHz) instruments with chemical shifts reported relative to residual deuterated solvent peaks. Mass spectra (EI-MS) were recorded on a Hewlett Packard model HP-5989A. All yields reported in Tables 1-6 refer to isolated yields (average of two runs) of compounds estimated to be pure as determined by ¹H NMR and TLC. Compounds described in the literature were characterized by comparing their ¹H NMR spectra to the previously reported data. The new compounds **4** and **6f** were further characterized by elemental analysis.

Experimental procedures not included into printed-in-manuscript.

Preparation of *N*-arylimidazoles **2d-f** from Arylboronic Acids. (Table 4)

General procedure: An oven-dried round-bottom 50 mL flask was charged with a magnetic stirrer bar, arylboronic acid (1 mmol), CuI (0.009 g, 0.05 mmol), and 5 mL of dry MeOH. After five minutes, imidazole **3** (0.082 g, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at reflux for 3-6 h. The solvent was evaporated and 5 mL of NH₄OH solution 10% and 5 mL EtOAc was added. The organic layer was washed with water, dried and the solvent removed. Purification performed by flash chromatography on silica (1×15 cm; EtOAc) providing the corresponding *N*-imidazole **2d-f**. (see, table 4)

1-(1-Naphthyl)-1*H*-imidazole (2d): The product was obtained as a white solid (0.075 g, 43% yield). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.98-7.94 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.61-7.44 (m, 5H), 7.31-7.27 (m, 2H). Mp 72 °C.

1-Phenyl-1*H*-imidazole (2e): The product was obtained as oil at room temperature (0.093 g, 76% yield). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.54-7.37 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H). The NMR data are in accordance with those reported.^[3]

1-(4-Methylphenyl)-1*H*-imidazole (2f): The product was obtained as oil at room temperature (0.025 g, 18% yield). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (s, 1H), 7.2 (br s, 5H), 2.41 (s, 3H). The NMR data are in accordance with those reported.^[3]

Attempted Preparation of 1-Phenyl-1*H*-imidazole (2e) from Potassium Phenyltrifluoroborate (Scheme 4)

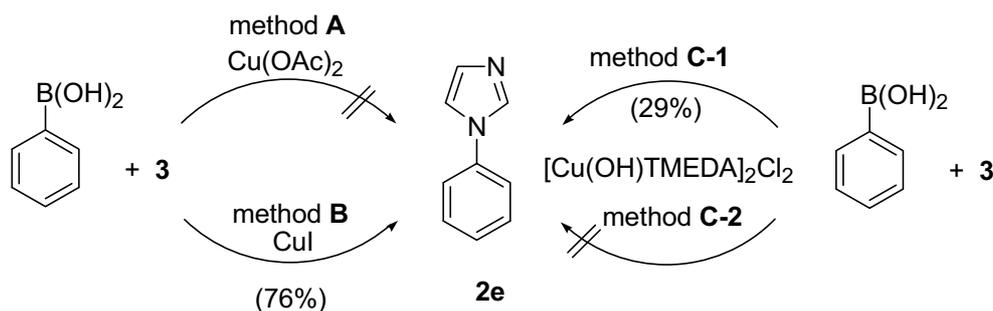
Method A: An oven-dried two-necked round-bottom 50 mL flask was charged with a magnetic stirrer bar, potassium phenyltrifluoroborate (0.368 g, 2 mmol), anhydrous Cu(OAc)₂ (0.272 g, 1.5 mmol), pyridine (0.16 mL, 2 mmol) and 10 mL of dry CH₂Cl₂ and 4 Å MS (0.75 g). After five minutes, imidazole **3** (0.136 g, 2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at room temperature for 48 h. The solution was evaporated and the residue was filtered through a 1×1 cm pad of silica gel and eluted with EtOAc. Purification performed by flash chromatography on alumina (3×15 cm; EtOAc) providing 0.030 g (21% yield) of 1-phenylimidazole **2e**. Only one time this result was obtained, but four attempts to repeat the experiment were unsuccessful and do not observed the formation of **2e**.

Method B: An oven-dried round-bottom 50 mL flask was charged with a magnetic stirrer bar, potassium phenyltrifluoroborate (0.183g, 1 mmol), CuI (0.009 g, 0.05 mmol), and 4 mL of dry MeOH. After five minutes, imidazole **3** (0.082 g, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at reflux for 3 h. The solvent was evaporated and 5 mL of NH₄OH solution 10% and 5 mL EtOAc was added. The organic layer was washed with water, dried and the solvent removed. By TLC, no traces of 1-phenylimidazole **2e** were observed.

1-(4-Methylphenyl)-1*H*-imidazole (2f) from Potassium 4-Methylphenyltrifluoroborate (Scheme 4)

Method B: An oven-dried round-bottom 50 mL flask was charged with a magnetic stirrer bar, potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (0.198 g, 1 mmol), CuI (0.009 g, 0.05 mmol), and 4 mL of dry MeOH. After five minutes, imidazole **3** (0.082 g, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at reflux for 3 h. The solvent was evaporated and 5 mL of NH₄OH solution 10% and 5 mL EtOAc was added. The organic layer was washed with water, dried and the solvent removed. Purification performed by flash chromatography on silica (1×15 cm; EtOAc) providing 0.06 g (4% yield) of 1-(4-methylphenyl)imidazole **2f**.

Scheme 6^a. 1-Phenyl-1*H*-imidazole **2e** from phenylboronic acid



^aReagents and conditions: Method **A** = Ph-B(OH)₂ (2 mmol), Cu(OAc)₂ (1.5 mmol), Py (2 mmol), **3** (1 mmol), 4 Å MS, dry CH₂Cl₂, air, 25 °C, 48h; Method **B** = Ar-B(OH)₂ (1 mmol), CuI (0.05 mmol), **3** (1.2 mmol), dry MeOH, air, reflux, 3h (see Table 5); Method **C** = Ph-B(OH)₂ (2 mmol), [Cu(OH)TMEDA]₂Cl₂ (0.1 mmol), **3** (1 mmol), O₂, 25 °C, 16h : **C-1**=dry CH₂Cl₂, **C-2**=H₂O

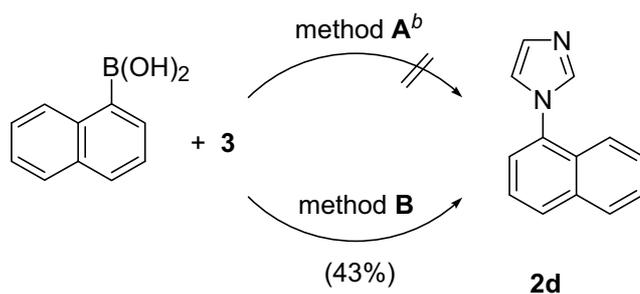
Selected Experiments to Prepare **2e** from Phenylboronic Acid by Methods A and C. (Scheme 6)

Method A: An oven-dried two-necked round-bottom 50 mL flask was charged with a magnetic stirrer bar, phenylboronic acid (0.244 g, 2 mmol), anhydrous Cu(OAc)₂ (0.272 g, 1.15 mmol), pyridine (0.16 mL, 2 mmol), 4 Å MS (0.75 g) and 10 mL of CH₂Cl₂. After five minutes, imidazole **3** (0.068 g, 1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at room temperature for 48 h. 3 mL of MeOH/NH₃ was added, the solution was evaporated and the residue was filtered through a 1×1 cm pad of silica gel and eluted with EtOAc. TLC and ¹H-NMR do not show the presence of 1-phenylimidazole **2e**.

Method C-1: An oven-dried two-necked round-bottom 50 mL flask was charged with a magnetic stirrer bar, phenylboronic acid (0.244 g, 2 mmol), [Cu(OH),TMEDA]₂Cl₂ (0.044 g, 0.1 mmol), imidazole **3** (0.068 g, 1 mmol) and 4 mL of dry CH₂Cl₂. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h under an atmosphere of O₂. The suspension was filtered, and evaporated. Purification performed by flash chromatography on silica (1×15 cm; EtOAc) providing 0.042 g (29% yield) of 1-phenylimidazole **2e**.

Method C-2: An two-necked round-bottom 50 mL flask was charged with a magnetic stirrer bar, phenylboronic acid (0.244 g, 2 mmol), [Cu(OH),TMEDA]₂Cl₂ (0.044 g, 0.1 mmol), imidazole **3** (0.068 g, 1 mmol) and 10 mL of water. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h under an atmosphere of O₂. The suspension was filtered, and evaporated. TLC and ¹H-NMR do not show the presence of 1-phenylimidazole **2e**.

Scheme 7^a. 1-Naphthyl-1*H*-imidazole 2d from 1-naphthylboronic acid.



^aReagents and conditions: Method A= Ar-B(OH)₂ (2 mmol), Cu(OAc)₂ (1.1 mmol), Py (2.2 mmol), **3** (1 mmol), dry CH₂Cl₂, air, 25 °C, 48h; Method B= Ar-B(OH)₂ (1 mmol), CuI (0.05 mmol), **3** (1.2 mmol), dry MeOH, air, reflux, 6h (see Table 5). ^b Only naphthalene was identified

Attempted Preparation of 2d from 1-Naphthylboronic Acid by Method A (scheme 7)

Method A: An oven-dried two-necked round-bottom 50 mL flask was charged with a magnetic stirrer bar, 1-naphthylboronic acid (0.688 g, 4.4 mmol), anhydrous Cu(OAc)₂ (0.400 g, 2.2 mmol), pyridine (0.35 mL, 4.4 mmol), and 8 mL of dry CH₂Cl₂. After five minutes, imidazole **3** (0.136 g, 2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under air at room temperature for 48 h. 6 mL of MeOH/NH₃ was added, the solution was evaporated and the residue was filtered through a 1×1 cm pad of silica gel and eluted with EtOAc. TLC and ¹H-NMR do not show the presence of 1-naphthylimidazole **2d** and only naphthalene was identified.

References

- [1] K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4987-4990.
- [2] Jensen, B. S.; Teuber, L.; Strobaek, D.; Christophersen, P.; Olesen, S. P. *PCT Int. Appl.*, WO 0069823 A1 20001123, **2000**.
- [3] Liu, J.; Chen, J.; Zhao, J.; Zhao, Y.; Li, L.; Zhang, H. *Synthesis* **2003**, 2661-2666.
- [4] J.-B. Lan, L. Chen, X.-Q. Yu, J.-S. You, R.-G. Xie, *Chem. Commun.* **2004**, 188-189.

ORGANOMETALLICS

Volume 26, Number 21, October 8, 2007

© Copyright 2007
American Chemical Society

Communications

Imidazolium–Calix[4]arene Molecular Frameworks: Bis(N-heterocyclic carbenes) as Bidentate Ligands[†]

Immaculada Dinarès,^{*,‡} Cristina Garcia de Miguel,[‡] Mercè Font-Bardia,[§]
Xavier Solans,[§] and Ermitas Alcalde^{*,‡}

Laboratori de Química Orgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Avda. Joan XXIII s/n,
08028-Barcelona, Spain, and Departament de Cristal·lografia, Mineralogia i Dipòsits Minerals,
Universitat de Barcelona, C. Martí i Franquès s/n, 08028-Barcelona, Spain

Received June 11, 2007

Summary: The new palladium(II) bis(N-heterocyclic carbene) complexes **1a,b** were prepared efficiently from bis(imidazolium)-calix[4]arene salts **2a,b**. The Suzuki–Miyaura reaction was used to study their activity as catalysts when prepared *in situ* or from a well-defined complex.

A broad array of imidazolium-based scaffolds have been rapidly developed with advances in both N-heterocyclic carbenes (NHCs)² and anion recognition chemistry,³ as well as with room-

temperature ionic liquids (RILs).⁴ Complexes of N-heterocyclic carbenes (NHCs) have been of intense recent interest, due to their ease of synthesis, high stability, and excellent catalytic properties toward a variety of reactions.⁵ On the other hand, generic calix[4]arenes provide exceptionally useful platforms for preparing multidentate ligands with convergent binding sites.⁶ Despite the widespread applications of such multitopic ligands in supramolecular chemistry, the use of calixarenes in catalytic chemistry is only in its infancy.^{7,8} Remarkably, only one example, reported by Shatz and co-workers,⁸ includes NHCs in the calixarene scaffold. Two imidazolium moieties were incorporated in the upper rim of calix[4]arene using a methylene linker, and a *cis*-NHC–Pd–NHC complex was described, together with the excellent results in the Suzuki–

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: idinares@ub.edu (I.D.).

[†] Imidazolium-Based Frameworks. 18. Part 17: ref 1.

[‡] Laboratori de Química Orgànica, Facultat de Farmàcia.

[§] Departament de Cristal·lografia, Mineralogia i Dipòsits Minerals.

(1) Alcalde, E.; Ceder, R. M.; López, C.; Mesquida, N.; Muller, G.; Rodríguez, S. *Dalton Trans.* **2007**, 2696–2706.

(2) (a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309. (b) Crudden, C. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247–2273. (c) Baker, M. V.; Brown, D. H. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 333–354. (d) Diez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874–883. (e) Gade, L. H.; Bellemin-Loponnaz, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 718–725.

(3) (a) Gale, P. A. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2005**, *101*, 148–170. (b) Vickers, M. S.; Beer, P. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 211–225. (c) Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2006. (d) Gale, P. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 465–475. (e) Yoon, J.; Kim, S. K.; Singhb, N. J.; Kim, K. S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 355–360. (f) Gimeno, N.; Vilar, R. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3161–3189.

(4) (a) Handy, S. T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2938–2944. (b) Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459–2477. (c) Imperato, G.; König, B.; Chiappe, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1049–1058. (d) Chowdhury, S.; Mohan, R. S.; Scott, J. L. *Tetrahedron* **2007**, *63* 2363–2389.

(5) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768–2813.

(6) (a) Matthews, S. E.; Beer, P. D. *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 411–435. (b) Mandolini, L.; Ungaro, R. *Calixarenes in Action*; Imperial College Press: London, 2000.

(7) (a) Lejeune, M.; Sémeril, D.; Jeunesse, C.; Matt, D.; Peruch, F.; Lutz, P. J.; Ricard, L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5354–5360. (b) Sémeril, D.; Lejeune, M.; Jeunesse, C.; Matt, D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *239*, 257–262.

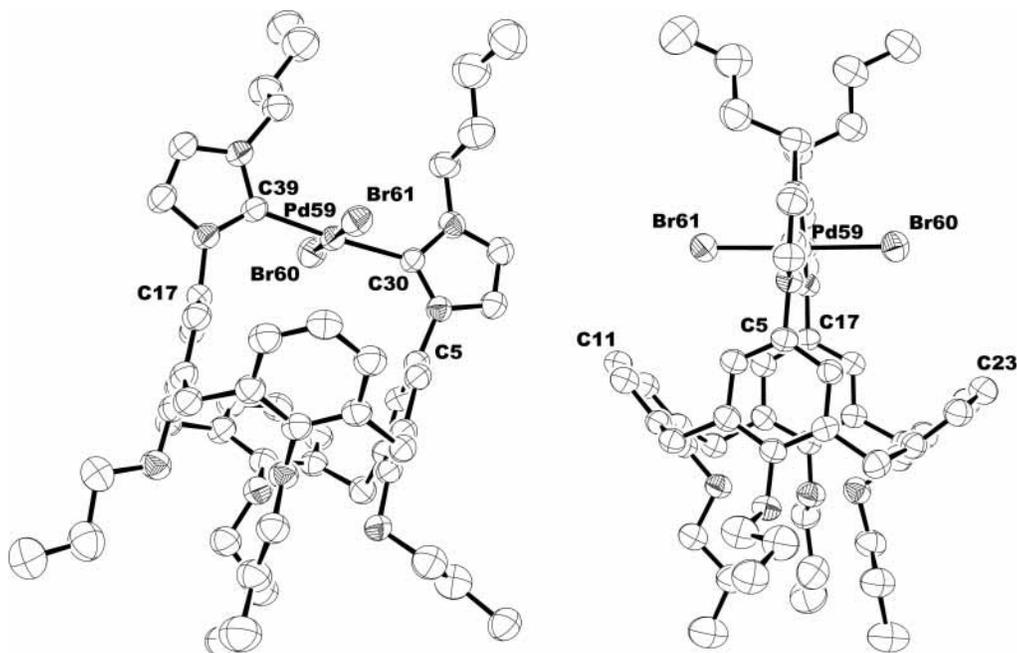
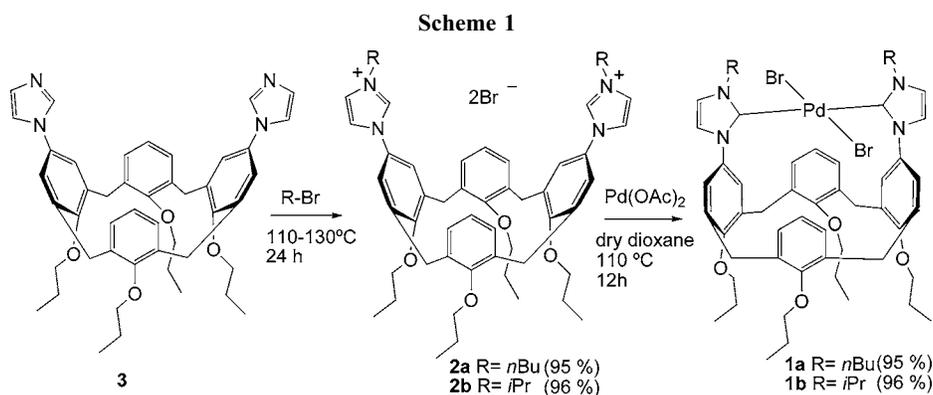


Figure 1. ORTEP representation of the structure of **1a** showing 50% probability ellipsoids. H atoms are omitted for clarity. Selected bond lengths (Å) and angles (deg) with estimated standard deviations: C(30)–Pd(59) = 2.025(2), C(39)–Pd(59) = 2.026(3), Pd(59)–Br(60) = 2.4490(9), Pd(59)–Br(61) = 2.4411(9); C(30)–Pd(59)–C(39) = 175.69(9), Br(60)–Pd(59)–Br(61) = 178.911(13), C(30)–Pd(59)–Br(60) = 89.39(7), C(30)–Pd(59)–Br(61) = 90.31(7), C(39)–Pd(59)–Br(60) = 90.70(8), C(39)–Pd(59)–Br(61) = 89.52(8).



Miyaura reaction with the catalytic system generated in situ either in dioxane^{8a} or in dioxane–water.^{8b}

As part of our ongoing research into imidazolium-based frameworks,¹ herein we report the synthesis of the new bidentate palladium(II) complexes **1a,b** from the bis(imidazolium)-calixarene salts **2a,b**. The Suzuki–Miyaura reaction was used to study their activity as catalysts, when they were prepared either in situ or from a well-defined complex.

Initially, the bis(imidazolium)calix[4]arene salts **2a,b** were prepared, in good yields, by quaternization of imidazole units of the calixarene **3** using 1-bromobutane or 2-bromopropane as the reactant and solvent (see Scheme 1, and the Supporting Information).

In situ deprotonation of an azolium salt to produce the desired NHC is advantageous, as the carbene does not have to be

isolated, thus simplifying the reaction workups when the aim is to prepare the metal complex. This avoids the handling of the free NHCs, which are usually air- and moisture-sensitive.⁹ In this context, the NHC precursors can be deprotonated by basic ligands on the metal complexes. The use of Pd(II) diacetate has become a method which is often used to prepare imida-

(10) Palladium(II) diacetate (0.037 g, 0.164 mmol) was added to a solution of bis(3-butyl-1-imidazolium)calix[4]arene dibromide (**2a**; 0.151 g, 0.151 mmol) in anhydrous dioxane (10 mL) under an argon atmosphere. The mixture was heated to 50 °C for 1 h, followed by 110 °C for 12 h. The resulting solution was evaporated to dryness, and the remaining black solid was dissolved in dichloromethane and filtered through a Celite pad. The solvent was eliminated, yielding the bis(*N*-butylcarbene) palladium(II) complex **1a** as a yellow solid (0.180 g, 95%). Anal. Calcd for C₅₄H₆₈Br₂N₄O₄Pd·2CH₂Cl₂·H₂O: C, 52.09; H, 5.78; N, 4.34. Found: C, 51.86; H, 5.89, N, 3.97. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.939–1.000 (m, 9H, H_{37,46} and H_{52,58}), 1.120 (t, 6H), 1.399–1.493 (m, 4H), 1.917–2.045 (m, 8H), 2.135–2.233 (m, 4H), 3.169 (d, 4H), 3.700 (t, 4H), 4.110 (t, 4H), 4.511 (d, 4H), 4.567 (t, 4H), 6.512 (d, 2H), 6.514 (s, 4H), 6.571 (d, 2H), 6.901 (t, 2H), 7.087 (d, 4H). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 9.8, 10.7, 13.9, 20.3, 22.9, 23.5, 30.8, 32.5, 50.6, 76.5, 77.7, 119.2, 123.7, 123.9, 127.9, 129.0, 133.3, 134.0, 135.2, 154.9, 156.9, 169.7. MS (ESI⁺): *m/z* 1064.2 [(C₅₄H₆₈BrN₄O₄]⁺CNCH₃ requires 1064.5), 1023.1 (C₅₄H₆₈BrN₄O₄]⁺ requires 1022.9). Crystals suitable for X-ray crystallographic studies were grown in dichloromethane.

(8) (a) Frank, M.; Maas, G.; Schatz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 607–613. (b) Brendgen, T.; Frank, M.; Schatz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2378–2383.

(9) (a) Peris, E. *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 83–116. (b) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 47–82. (c) Lebel, H.; Janes, M. K.; Charette, A. B.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5046–5047.

zolyidene and benzimidazolylidene complexes of Pd.^{9b,c} Bidentate palladium(II) complexes **1a,b** were synthesized by treating the bis(imidazolium)calixarene salts **2a,b** with Pd(II) diacetate, using dry dioxane as a solvent.^{10,11} A sealed tube was required for complex **1b**.¹¹ In both cases, the NHC–Pd^{II}–NHC complex was easily isolated as the only compound formed, with excellent yield. Furthermore, the bidentate palladium(II) complexes **1a,b** showed great stability in air and in chromatography or crystallization processes.

All compounds were characterized by ¹H and ¹³C NMR studies. Chemical shifts of the cationic systems **2a,b** correlated with both imidazolium salt and substituted calixarene architecture. H_{axial} and H_{equatorial} δ values of the interannular –CH₂– bridge indicated a cone conformation.^{6b} ¹H NMR data for the NHC–Pd^{II}–NHC complexes **1a,b** showed large shielding of H bonded to C₄ and C₅ of the heterocyclic ring, whereas H–C₂ had disappeared. In the ¹³C NMR spectra, deshielding of C₂ to 170 ppm was observed in the carbene ring, in accordance with the literature.^{9c,13c} On the other hand, palladium complexes **1a,b** were characterized by ESI-MS in the positive mode. In both compounds, the most intense peak corresponded to the cation obtained by monodebromination, with a molecule of solvent (CNCH₃) (see refs 10 and 11 and the Supporting Information).

The structure of compound **1a** was confirmed by single-crystal X-ray crystallography and is consistent with the spectroscopic data¹² (see Figure 1, and the Supporting Information).

As expected, the Pd adopts a square-planar coordination geometry, with the bidentate ligand occupying two trans positions. A small heterocyclic N–C–N bond angle (103.5–(2)°) was characteristic of a singlet carbene. The planes of the two NHC rings adopt an almost coplanar conformation, which is slightly tilted (7.63(17)°), and are nearly perpendicular (average value 81.2°) to the aromatic ring plane of calixarene that they are bound to (Figure 1). The Pd–C_{NHC} bond distances are 2.025(2) and 2.026(3) Å, and the C_{NHC}–Pd–C_{NHC} angle is 175.68(10)°, which is in accordance with data described in the literature.^{8a,13}

(11) Palladium(II) diacetate (23.12 mg, 0.103 mmol) was added to a solution of bis[3-(2-propyl)butyl-1-imidazolium]calix[4]arene dibromide (**2b**; 0.099 g, 0.102 mmol) in anhydrous dioxane (10 mL) under an argon atmosphere in an oven-dried resealable tube, sealed with a Teflon valve. The mixture was heated to 50 °C for 1 h, followed by 110 °C for 12 h. The resulting solution was evaporated to dryness, and the remaining black solid was dissolved in dichloromethane and filtered through a Celite pad. The solvent was eliminated, yielding the bis(carbene) palladium(II) complex **1b** as a yellow solid (0.120 g, 96%). Anal. Calcd for C₅₂H₆₄Br₂N₄O₄Pd: C, 58.08; H, 6.00; N, 5.21. Found C, 58.25; H, 6.10; N, 5.06. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.939 (t, 6H), 1.101 (t, 6H), 1.517 (d, 12H), 1.899–1.990 (m, 4H), 2.117–2.215 (m, 4H), 3.154 (d, 4H), 3.683 (t, 4H), 4.096 (t, 4H), 4.496 (d, 4H), 5.881–5.984 (m, 2H), 6.526 (d, 2H), 6.564 (s, 4H), 6.795 (d, 2H), 6.887 (t, 2H), 7.081 (d, 4H). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 9.8, 10.7, 22.9, 23.0, 23.5, 30.9, 51.9, 76.5, 77.7, 115.1, 123.7, 124.0, 127.9, 129.0, 133.2, 134.0, 135.2, 154.9, 156.9, 169.1. MS (ESI⁺): *m/z* 1036.2 [(C₅₂H₆₄BrN₄O₄)¹⁰⁶Pd]⁺CNCH₃ requires 1036.47), 995.0 [(C₅₂H₆₄–BrN₄O₄)¹⁰⁶Pd]⁺ requires 994.92).

(12) Crystal/refinement data for **1a**·CH₂Cl₂ (≡C₅₆H₇₂Br₂Cl₂N₄O₄Pd): *M_r* = 1273.20, size 0.2 × 0.1 × 0.1 mm, triclinic, space group *P1*, *a* = 11.615–(6) Å, *b* = 11.840(5) Å, *c* = 23.718(10) Å, α = 103.00(3)°, β = 92.74–(3)°, γ = 112.08(2)°, *F*(000) = 1304, *V* = 2913(2) Å³, *T* = 293(2) K, *D_c*(*Z* = 2) = 1.451 Mg/m³, μ = 1.920 mm^{–1}, refinement method full-matrix least squares on *F*², *R*1 = 0.0492 (observed data with *I* > 2 σ (*I*)), *wR*2 = 0.1225, GOF = 1.241.

(13) For recent examples of bis(NHC)–Pd complexes, see: (a) Baker, M. V.; Brown, D. H.; Hesler, V. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 250–252. (b) Danopoulos, A. A.; Tsoureas, N.; Macgregor, S. A.; Smith, C. *Organometallics* **2007**, *26*, 253–263. (c) Liao, C.-Y.; Chan, K.-T.; Zeng, J.-Y.; Hu, C.-H.; Tu, C.-Y.; Lee, H. M. *Organometallics* **2007**, *26*, 1692–1702.

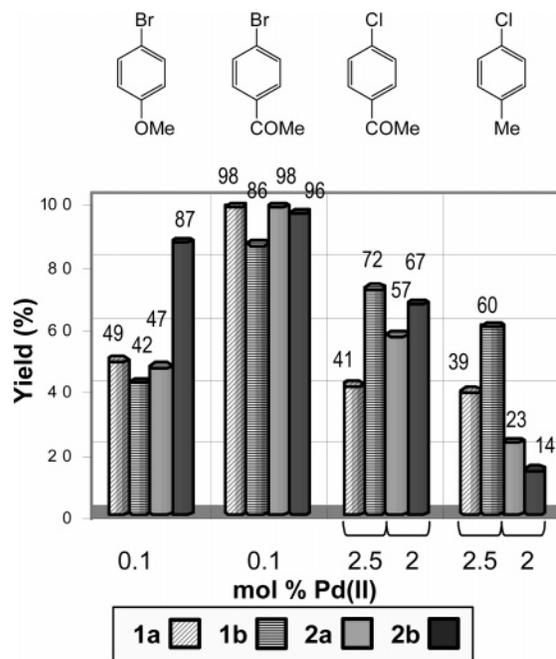


Figure 2. Graphical representation of isolated yields obtained in the Suzuki–Miyaura reaction, after chromatographic purification. Reaction conditions: 1 mmol of aryl halide, 1.5 mmol of phenylboronic acid, 2 mmol of Cs₂CO₃, catalyst (ligand precursor/Pd(OAc)₂ or bis(NHC)–Pd(II) complex), 3 mL of dioxane, 80 °C, 2 h.

Furthermore, to accommodate the complex, calixarene adopts a pinched-cone conformation with the distance between C(5) and C(17) of 5.460(4) Å and between C(11) and C(23) of 9.503–(4) Å.

The cross-coupling reaction between aryl halides and arylboronic acids (the Suzuki–Miyaura reaction) is the most versatile method for synthesizing substituted biaryls. It is frequently utilized to show the efficiency of palladium(II) catalysts, and efforts are currently being directed toward obtaining improved results with deactivated substrates such as aryl chlorides at very low catalyst loadings.¹⁴ Accordingly, the Suzuki–Miyaura reaction was selected to explore the catalytic efficiency of the new bidentate palladium(II) complexes **1a,b** as well as palladium(II) catalyst systems generated in situ from ligand precursors **2a,b**. In this case, catalytic species were formed prior to the cross-coupling reaction by treating equimolecular amounts of the bis(imidazolium) salt and Pd(OAc)₂ (as a source of palladium and as a base) in dioxane for 2 h at 80 °C.¹⁵ All experiments were stopped after 2 h, and the reaction mixture was treated to isolate the coupling product.

Initially, we examined the coupling of 4-bromoanisole (a deactivated bromoarene) and phenylboronic acid, using 1 or 0.1 mol % of the bis(imidazolium) salts **2a,b** and palladium(II) diacetate (Figure 2, and Table S1 in the Supporting Information). The results with 0.1 mol % showed a good yield (87%) for the ligand precursor **2b** and a moderate yield for dication **2a**. The results obtained from the catalyst prepared either in situ from the bis(*N*-butylimidazolium) dibromide **2a** or from the well-defined NHC–Pd^{II}–NHC complex **1a** were comparable. Nev-

(14) (a) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

(15) Alcalde, E.; Dinarès, I.; Mesquida, N.; Rodríguez, S. *Synthesis* **2007**, *6*, 865–872 and references cited therein.

ertheless, yields obtained using the palladium(II) complex **1b** were smaller than for the corresponding catalytic system formed from the bis(*N*-isopropylimidazolium) dibromide **2b** (see Figure 2, and Table S1 in the Supporting Information). This result indicates that when the palladium(II) catalysts were generated in situ the exact amount and chemical composition of the catalyst remained unknown. Therefore, special care must be taken when postulating the nature of active species for in situ generated NHC–Pd systems.

Better results were obtained when the reaction was carried out with an activated bromoarene such as 4-bromoacetophenone. When using 0.1 mol % of the bis(imidazolium) salt **2a,b** and palladium(II) diacetate, the coupling reaction produced similarly satisfactory isolated yields ($\geq 95\%$) (see Figure 2, and Table S1 in the Supporting Information). This confirms the catalytic efficiency of the in situ palladium(II)/bis(*N*-heterocyclic carbene) system, even at low concentrations. Furthermore, bidentate palladium complexes **1a,b** had similar catalytic activities.

Bearing in mind that the Suzuki–Miyaura reaction involving chloroarenes requires higher catalyst loading (2.5–3 mol %),¹⁴ we examined cross-coupling with 4-chloroacetophenone using 2.5 mol % of either **2a** or **2b** and palladium(II) diacetate. This produced moderate yields for the diaryl product, while yields decreased below 25% with 4-chlorotoluene (see Figure 2, and Table S1 in the Supporting Information). Nevertheless, catalysis using 2 mol % of the bis(*N*-butylcarbene) palladium complex **1a** gave nearly the same yield with both chloroarenes.

Notably, catalysis using 2 mol % of the bis(*N*-isopropylcarbene) palladium complex **1b** showed that coupling with either 4-chlorotoluene or the activated 4-chloroacetophenone resulted in similar isolated, good yields for the diaryl product in comparison to yields obtained with the ligand precursor bis(*N*-isopropylimidazolium) dibromide **2b** (see Figure 2, and Table S1 in the Supporting Information).

In summary, the new bidentate palladium(II) complexes **1a,b** were prepared efficiently from the bis(imidazolium)calix[4]arene salts **2a,b**. The Suzuki–Miyaura reaction was used to study their activity as catalysts when prepared either in situ or from a well-defined complex. *N*-Butyl compounds **1a** and **2a** produced similar yields in the coupling reaction of phenylboronic acid with bromoarenes. The bis(*N*-butylcarbene) palladium complex **1a** was more efficient than **2a** in coupling with 4-chlorotoluene. Remarkably, the palladium(II) catalyst system produced in situ from the bis(*N*-isopropylimidazolium) dibromide **2b** with palladium(II) diacetate demonstrated its efficiency with bromoarenes when using low catalyst system loading. The corresponding bis(*N*-isopropylcarbene) palladium(II) complex **1b** produced its highest yields with chloroarenes. These results show that when palladium(II) catalysts were generated in situ, the exact amount and chemical composition of the catalyst remained unknown. Therefore, special care must be taken when postulating the nature of active species for in situ generated NHC–Pd systems.

Acknowledgment. This research was supported by the Dirección General de Investigación (*Ministerio de Educación y Ciencia*) Project No. CTQ2006-1182/BQU. Thanks are also due to the AGAUR, Project NO. 2005SGR00158 (*Generalitat de Catalunya*). C.G.d.M. thanks the Ministerio de Educación y Ciencia for an FPI fellowship.

Supporting Information Available: Text, figures, and tables giving full experimental details of the synthesis and characterization of compounds **1a,b** and **2a,b** and crystallographic studies of **1a**; crystal data are also given as a CIF file. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OM7005722

Imidazolium-Calix[4]arene Molecular Frameworks: *bis-N*-Heterocyclic Carbenes as bidentate ligands.

Immaculada Dinarès,^{*†} Cristina Garcia de Miguel,[†] Mercè Font-Bardia,[‡] Xavier Solans[‡] and Ermitas Alcalde^{*†}

[†]Laboratori de Química Orgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Avda. Joan XXIII s/n, 08028-Barcelona, Spain. [‡]Departament de Cristal·lografia, Mineralogia i Dipòsits Minerals, Universitat de Barcelona, C. Martí i Franquès s/n, 08028-Barcelona, Spain.

idinares@ub.edu

Supporting Information

	Page
<i>General Information</i>	S2
<i>Synthesis and characterization of 5,17-Bis-(3-butyl-1-imidazolyl-2-idene)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene palladium(II) complex 1a</i>	S3
<i>Synthesis and characterization of 5,17-Bis-[3-(2-propyl)-1-imidazolyl-2-idene]-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene palladium(II) complex 1b</i>	S4
<i>Synthesis and characterization of 5,17-bis-(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide 2a</i>	S5
<i>Synthesis and characterization of 5,17-bis-[3-(2-propyl)-1-imidazolium]-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide 2b</i>	S6
<i>Experimental procedure for Suzuki-Miyaura Reaction</i>	S7
Table S1. <i>Selected results of the Suzuki-Miyaura reaction between aryl halides and phenylboronic acid</i>	S8
Figure S1. <i>ESI-MS of compound 1a</i>	S9
Figure S2. <i>ESI-MS of compound 1b</i>	S10
Figure S3. <i>ESI-MS: observed versus simulated base peak of compounds 1a and 1b</i>	S11
<i>Experimental X-Ray data of compound 1a</i>	S12
Figure S4. <i>ORTEP representation of the structure of 1a</i>	S13
Figure S5. <i>Unit cell content of 1a·2CH₂Cl₂</i>	S13
Table S2. <i>Crystal data and structure refinement for 1a.</i>	S14
Table S3. <i>Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for 1a...</i>	S15
Table S4. <i>Bond lengths and angles for 1a.</i>	S17
Table S5. <i>Hydrogen bond lengths and angles for 1a.</i>	S20
Table S6. <i>Anisotropic displacement parameters for 1a.</i>	S24
Table S7. <i>Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for 1a</i>	S26

General Information

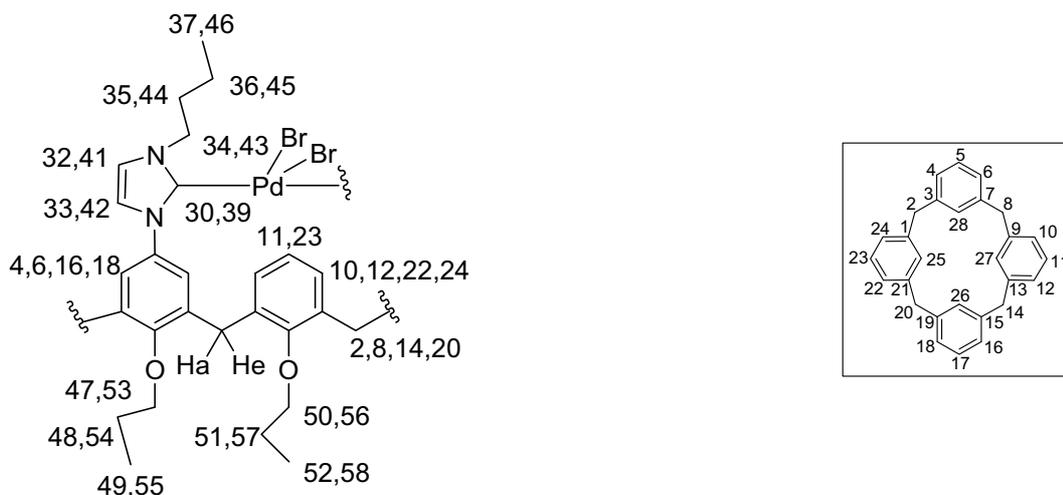
All solvents were reagent grade: 1,4-dioxane (anhydrous with sodium/benzophenone) was distilled prior to use and immediately used, dichloromethane, hexanes, chloroform and diethyl ether were used as received. ^1H NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 300 (300 MHz for ^1H and 75.4 MHz for ^{13}C) and Mercury 400 (400 MHz for ^1H and 100.6 MHz for ^{13}C) spectrometers at 298 K. ^1H and ^{13}C chemical shifts were referenced with TMS as an internal reference.

Positive-ion ESI mass spectrometric analyses were performed on a Waters ZQ mass spectrometer from Micromass Instruments (Manchester, UK) at Serveis Científico-Tècnics of Universitat de Barcelona under the following experimental conditions: • Solvent: $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1, v/v) • Source temperature: 100 °C • Cone voltage: 10 V • Flow rate: 1-10 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ • Nebulizer gas: N_2 (60 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$) • Drying gas: N_2 (416 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$) • Capillary voltage: 3.5 KV. Spectra were scanned at a rate of 2 s over the mass range m/z 100-1500 and were recorded and processed using the MassLynx software, version 4.0 (Micromass). Mass calibration was performed with a 2 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ standard solution of NaI in 2-propanol/ H_2O (1:1, v/v). Thin Layer Chromatographic separation was performed on precoated silica gel 60 F_{254} Merck plates. Flash column chromatographic separation was performed on Silica 60 A C.C (SiO_2 , SDS, particle size 35-70 μm) using hexanes or hexanes/chloroform [7:3], using UV light (254nm) as visualizing agent and KMnO_4 ethanolic solution. Elemental analyses were performed in a Thermo Finnigan Flash EA 1112 SERIES analyser at Servei de Microanàlisi of Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC). X-Ray Crystallographic studies were performed on a MAR345 diffractometer with an image plate detector at Departament de Cristal·lografia, Mineralogia i Dipòsits Minerals of Universitat de Barcelona.

All procedures were carried out in an argon atmosphere. 1-Bromobutane, 2-bromopropane, 4-bromoanisole, 4'-bromoacetophenone, 4'-chloroacetophenone, 4-chlorotoluene were used as received (all of them were purchased from Aldrich[®]). Cs_2CO_3 (Aldrich[®]), phenylboronic acid (Fluka[®]) and palladium acetate 99.9% (Aldrich[®]) were stored under anhydrous conditions prior to use. 5,17-bis(imidazolyl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene was prepared by methods based on literature procedures.¹

¹ Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, S.; Garcia de Miguel, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1637–1643.

Synthesis and characterization of 5,17-Bis-(3-butylimidazolyl-2-idene)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene palladium(II) complex **1a**



Palladium(II) diacetate (0.037 g, 0.164 mmol) was added to a solution of the 5,17-bis-(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide **2a** (0.151 g, 0.151 mmol) in anhydrous dioxane (10 mL) under an argon atmosphere. The mixture was heated to 50°C for 1h followed by 110°C for 12 h. The resulting solution was evaporated to dryness, and the remaining black solid was dissolved in dichloromethane and filtered through a Celite[®] pad. The solvent was eliminated yielding *bis*-carbene palladium(II) complex **1a** as a yellow solid (0.180 g, 95%). m.p.> 360 °C

Anal. Calcd for C₅₄H₆₈Br₂N₄O₄Pd 2CH₂Cl₂·H₂O C, 52.09; H, 5.78; N, 4.34 found C, 51.86; H, 5.89, N, 3.97.

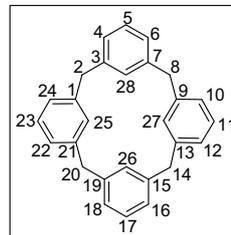
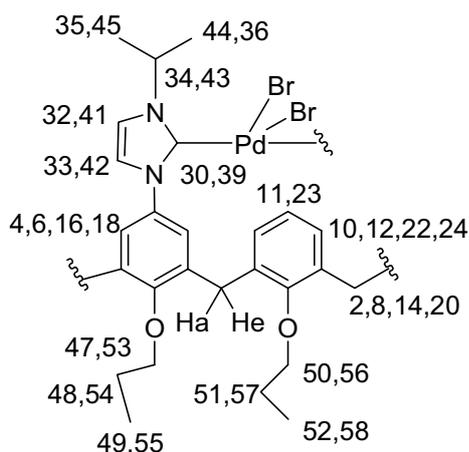
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.939-1.000 (m, 9H, H_{37,46} and H_{52,58}), 1.120 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, H_{49,55}), 1.399-1.493 (m, 4H, H_{36,45}), 1.917-2.045 (m, 8H, H_{48,54} and H_{35,44}), 2.135-2.233 (m, 4H, H_{51,57}), 3.169 (d, 4H, *J* = 12.7 Hz, H_e), 3.700 (t, 4H, *J* = 7.1 Hz, H_{47,53}), 4.110 (t, 4H, *J* = 8.3 Hz, H_{50,56}), 4.511 (d, 4H, *J* = 12.6 Hz, H_a), 4.567 (t, 4H, *J* = 7.7 Hz, H_{34,43}), 6.512 (d, 2H, *J* = 1.86 Hz, H_{33,42}), 6.514 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 6.571 (d, 2H, *J* = 1.85 Hz, H_{32,41}), 6.901 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_{11,23}), 7.087 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz, H_{10,12,22,24}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 9.8 (C_{52,58}), 10.7 (C_{49,55}), 13.9 (C_{37,46}), 20.3 (C_{36,45}), 22.9 (C_{51,57}), 23.5 (C_{48,54}), 30.8 (C_{2,8,14,20}), 32.5 (C_{35,44}), 50.6 (C_{34,43}), 76.5 (C_{50,56}), 77.7 (C_{47,53}), 119.2 (C_{32,41}), 123.7 (C_{11,23}), 123.9 (C_{33,42}), 127.9 (C_{4,6,16,18}), 129.0 (C_{10,12,22,24}), 133.3 (C_{3,7,15,19}), 134.0 (C_{5,17}), 135.2 (C_{1,9,13,21}), 154.9 (C_{26,28}), 156.9 (C_{25,27}), 169.7 (C_{30,39}).

Mass Spectrum (ESI⁺) *m/z* 1064.2 ([C₅₄H₆₈BrN₄O₄¹⁰⁶Pd]⁺CNCH₃ requires 1064.5), 1023.1 (C₅₄H₆₈BrN₄O₄¹⁰⁶Pd]⁺ requires 1022.9).

Crystal suitable for X-ray crystallographic studies were grown in dichloromethane.

Synthesis and characterization of 5,17-bis-[3-(2-propyl)imidazolyl-2-ylene]-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene palladium(II) complex **1b**



Palladium(II) diacetate (23.12 mg, 0.103 mmol) was added to a solution of the 5,17-bis-[3-(2-propyl)-1-imidazolium]-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide **2b** (0.099 g, 0.102 mmol) in anhydrous dioxane (10 mL) under an argon atmosphere in an oven-dried resealable tube sealed with a Teflon valve. The mixture was heated to 50°C for 1h followed by 110°C for 12 h. The resulting solution was evaporated to dryness, and the remaining black solid was dissolved in dichloromethane and filtered through a Celite® pad. The solvent was eliminated under vacuum yielding *bis*-carbene palladium(II) complex **1b** as a yellow solid (0.120 g, 96%). m.p. > 360 °C

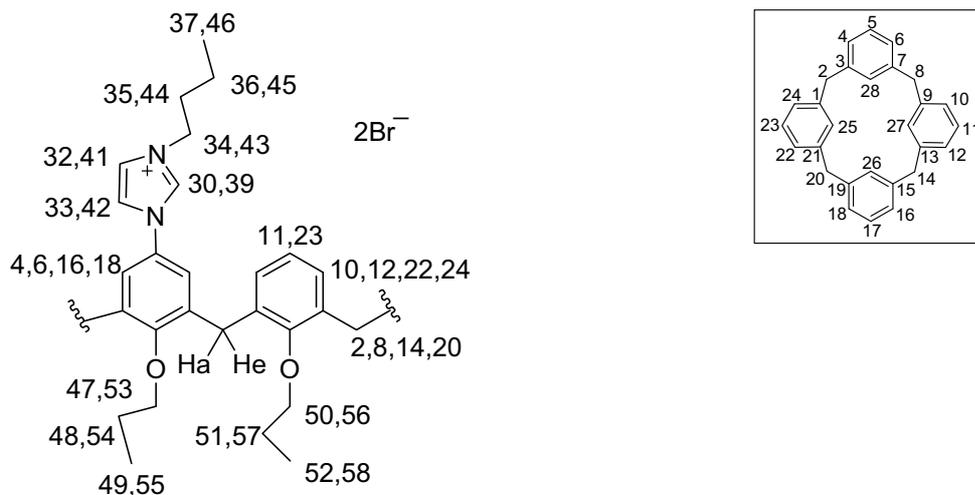
Anal. Calcd for C₅₂H₆₄Br₂N₄O₄Pd: C, 58.08; H, 6.00; N, 5.21. Found C, 58.25; H, 6.10; N, 5.06.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.939 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, H_{52,58}), 1.101 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, H_{49,55}), 1.517 (d, 12H, *J* = 6.8 Hz, H_{35,36,44,45}), 1.899-1.990 (m, 4H, H_{48,54}), 2.117-2.215 (m, 4H, H_{51,57}), 3.154 (d, 4H, *J* = 12.7 Hz, H_e), 3.683 (t, 4H, *J* = 7.1 Hz, H_{47,53}), 4.096 (t, 4H, *J* = 8.3 Hz, H_{50,56}), 4.496 (d, 4H, *J* = 12.6 Hz, H_a), 5.881-5.984 (m, 2H, H_{34,43}), 6.526 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H_{33,42}), 6.564 (s, 4H, H_{4,6,16,18}), 6.795 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz, H_{32,41}), 6.887 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_{11,23}), 7.081 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz, H_{10,12,22,24}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 9.8 (C_{52,58}), 10.7 (C_{49,55}), 22.9 (C_{51,57}), 23.0 (C_{35,36,44,45}), 23.5 (C_{48,54}), 30.9 (C_{2,8,14,20}), 51.9 (C_{34,43}), 76.5 (C_{50,56}), 77.7 (C_{47,53}), 115.1 (C_{32,41}), 123.7 (C_{11,23}), 124.0 (C_{33,42}), 127.9 (C_{4,6,16,18}), 129.0 (C_{10,12,22,24}), 133.2 (C_{3,7,19,15}), 134.0 (C_{5,17}), 135.2 (C_{1,9,13,21}), 154.9 (C_{26,28}), 156.9 (C_{25,27}), 169.1 (C_{30,39}).

Mass Spectrum (ESI⁺) *m/z* 1036.2 ([C₅₂H₆₄BrN₄O₄¹⁰⁶Pd]⁺CNCH₃ requires 1036.47), 995.0 ([C₅₂H₆₄BrN₄O₄¹⁰⁶Pd]⁺ requires 994.92).

Synthesis and characterization of 5,17-bis-(3-butyl-1-imidazolium)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide **2a**



A solution of 5,17-bis-(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **3** (0.2 g, 0.275 mmol) in 1-bromobutane (5 ml) under an argon atmosphere, was heated to reflux for 24h. A light brown solid was collected by filtration and washed with several portions of diethyl ether, obtaining 5,17-bis[3-butyl-1-imidazolium]-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **2a** as a white solid (0.262 g, 95%). m.p. = 228-229 °C.

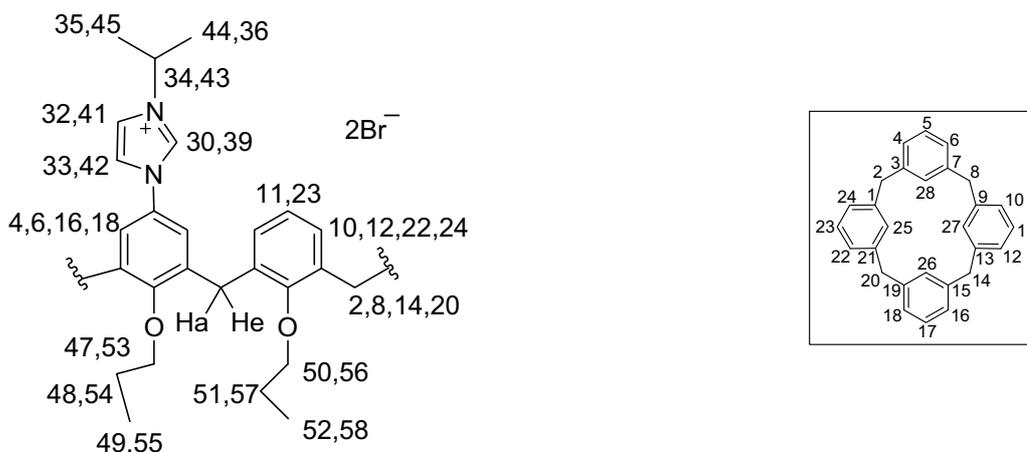
Anal. Calcd for $C_{54}H_{70}Br_2N_4O_4 \cdot 3H_2O$: C, 61.38; H, 7.29; N, 5.30 Found C, 60.99; H, 7.16; N, 5.075.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.876-0.933 (m, 12H, $H_{52,58}$ and $H_{37,46}$), 1.097 (t, 6 H, $J = 7$ Hz, $H_{49,55}$), 1.268-1.342 (m, 4H, $H_{36,45}$), 1.731-1.802 (m, 4H, $H_{35,44}$), 1.866-1.991 (m, 8H, $H_{51,57}$ and $H_{48,54}$), 3.256 (d, 4H, $J = 13.4$ Hz, H_e), 3.719 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, $H_{47,53}$), 4.005 (t, 4H, $J = 8$ Hz, $H_{50,56}$), 4.477-4.534 (m, 8H, H_a and $H_{34,43}$), 6.632 (s, 4H, $H_{4,6,16,18}$), 6.800 (s, 2H, $H_{33,42}$), 6.965 (b.b, 2H, $H_{11,23}$), 7.201 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz, $H_{10,12,22,24}$), 8.132 (s, 2H, $H_{32,41}$), 9.418 (s, 2H, $H_{30,39}$).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.8 ($C_{49,55}$), 10.6 ($C_{52,58}$), 13.5 ($C_{37,46}$), 19.4 ($C_{36,45}$), 22.9 ($C_{48,54}$), 23.4 ($C_{51,57}$), 30.9 ($C_{2,8,14,20}$), 32.4 ($C_{35,44}$), 49.9 ($C_{34,43}$), 76.7 ($C_{50,56}$), 77.5 ($C_{47,53}$), 118.7 ($C_{33,42}$), 119.9 ($C_{4,6,16,18}$), 123.9 ($C_{11,23}$), 124.6 ($C_{32,41}$), 128.8 ($C_{5,17}$), 129.7 ($C_{10,12,22,24}$), 133.8 ($C_{30,39}$), 135.1 and 137.0 ($C_{1,3,7,9,13,15,19,21}$), and 156.7 ($C_{25,26,27,28}$).

Mass Spectrum (ESI⁺) m/z 419.2 ($C_{54}H_{70}N_4O_4/2$ requires 419.2), 919.3 ($C_{54}H_{70}BrN_4O_4^+$ requires 919.3).

Synthesis and characterization of 5,17-bis-[3-(2-propyl)-1-imidazolium]-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide **2b**



An oven-dried resealable tube was back-filled with argon and charged with 5,17-bis-(imidazol-1-yl)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **3** (0.15 g, 0.207 mmol) and 2-bromopropane (2 mL). The tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred at 130°C for 24h. The solid residue was collected by filtration and washed with several portions of diethyl ether, obtaining 5,17-bis[3-(2-propyl)-1-imidazolium]-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene dibromide **2b** as a light brown solid (0.193 g, 96%) m.p.= 236-237 °C.

Anal. Calcd for $C_{52}H_{66}Br_2N_4O_4 \cdot 0.75H_2O$: C, 64.44; H, 6.91; N, 5.69. Found C, 63.75; H, 7.22; N, 6.00.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.973 (t, 6H, $J =$ Hz, $H_{52,58}$), 1.056 (t, 6H, $J = 7$ Hz, $H_{49,55}$), 1.480 (d, 12H, $J = 6.7$ Hz, $H_{35,36,44,45}$), 1.859-1.951 (m, 4H, $H_{51,57}$), 1.989-2.066 (m, 4H, $H_{48,54}$), 3.386 (d, 4H, $J = 13.4$ Hz, H_e), 3.628 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, $H_{47,53}$), 3.965 (t, 4H, $J = 8$ Hz, $H_{50,56}$), 4.369 (d, 4H, $J = 13.4$ Hz, H_a), 4.753 (m, 2H, $H_{34,43}$), 5.366 (b.b, 4H, $H_{11,23}$), 6.684 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz, $H_{10,12,22,24}$), 7.327 (s, 2H, $H_{33,42}$), 7.783 (b.b, 4H, $H_{4,6,16,18}$), 7.925 (s, 2H, $H_{32,41}$), 10.415 (s, 2H, $H_{30,39}$).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.9 ($C_{49,55}$), 10.5 ($C_{52,58}$), 22.9 ($C_{35,36,44,45}$), 23.1 ($C_{48,54}$), 23.4 ($C_{51,57}$), 30.1 ($C_{2,8,14,20}$), 53.4 ($C_{34,43}$), 76.5 ($C_{50,56}$), 76.8 ($C_{47,53}$), 119.9 ($C_{32,41}$), 121.2 ($C_{11,23}$), 121.3 ($C_{4,6,16,18}$), 121.5 ($C_{33,42}$), 128.5 ($C_{5,17}$), 128.8 ($C_{10,12,22,24}$), 132.1 and 138.7 ($C_{1,3,7,9,3,15,19,21}$), 133.7 ($C_{30,39}$), 154.8 ($C_{26,28}$) and 158 ($C_{25,27}$).

Mass Spectrum (ESI⁺) m/z 405.4 ($C_{52}H_{66}N_4O_4/2$ requires 405.4), 891.3 ($C_{52}H_{66}Br_2N_4O_4^+$, 891.3).

Suzuki-Miyaura Reaction

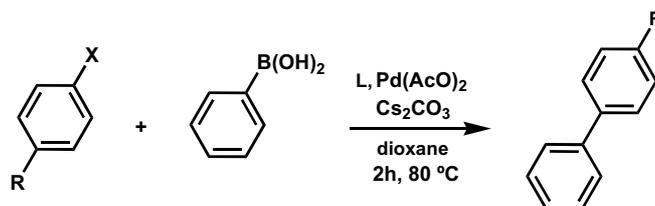
(A) *in situ* generation of catalyst system from bis-imidazolium salt .

A flask was charged, under an argon atmosphere, with anhydrous 1,4-dioxane (3 mL), Pd(OAc)₂ (see Table S1), bis-imidazolium salt **2a** or **2b** (see Table S1), and Cs₂CO₃ (2 mmol), and suspension was heated to 80 °C for 30 minutes and then was cooled to r.t. Haloarene (1 mmol) and boronic acid (1.5 mmol) were added in turn and the mixture was heated to 80 °C for 2 hours. Reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®] and solvent was evaporated in vacuum. Solid residue was purified by flash chromatography.

(B) using well-defined palladium(II) complex

A flask was charged, under an argon atmosphere, with anhydrous 1,4-dioxane (3 mL), bis-carbene palladium(II) complex **1a** or **1b** (see Table S1), and Cs₂CO₃ (2 mmol). Haloarene (1 mmol) and boronic acid (1.5 mmol) were added in turn and the mixture was heated to 80 °C for 2 hours. Reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®] and solvent was evaporated in vacuum. Solid residue was purified by flash chromatography.

Table S1. Selected results² of the Suzuki-Miyaura reactions between aryl halides and phenylboronic acid.^a



entry	R	X	L	mol % catalyst	yield ^{b,c}
1	OMe	Br	2a	1	40
2		Br	2b	1	80
3		Br	2a	0.1	47
4		Br	2b	0.1	87
5		Br	1a	0.1	49
6		Br	1b	0.1	42
7	COMe	Br	2a	1	99
8		Br	2b	1	95
9		Br	2a	0.1	98
10		Br	2b	0.1	96
11		Br	1a	0.1	98
12		Br	1b	0.1	86
13	COMe	Cl	2a	2.5	57 ^d
14		Cl	2b	2.5	67 ^d
15		Cl	1a	2	41
16		Cl	1b	2	72 ^d
17	Me	Cl	2a	2.5	23
18		Cl	2b	2.5	14
19		Cl	1a	2	39
20		Cl	1b	2	60

[a] Reaction conditions: 1 mmol aryl halide, 1.5 mmol phenylboronic acid, 2 mmol Cs₂CO₃, catalyst [Ligand precursor/Pd(OAc)₂ or *bis*-NHC-Pd complex], 3 mL dioxane, 80 °C, 2h. [b] Isolated yield after chromatographic purification. [c] Average of two runs. [d] Homocoupling byproduct was isolated (10-12 % yield).

² Selected assays used to calculate the average yield have a difference lowest than 10%. Irreproducible good experiments and extreme bad results have been refused.

Figure S1. ESI-MS of compound 1a

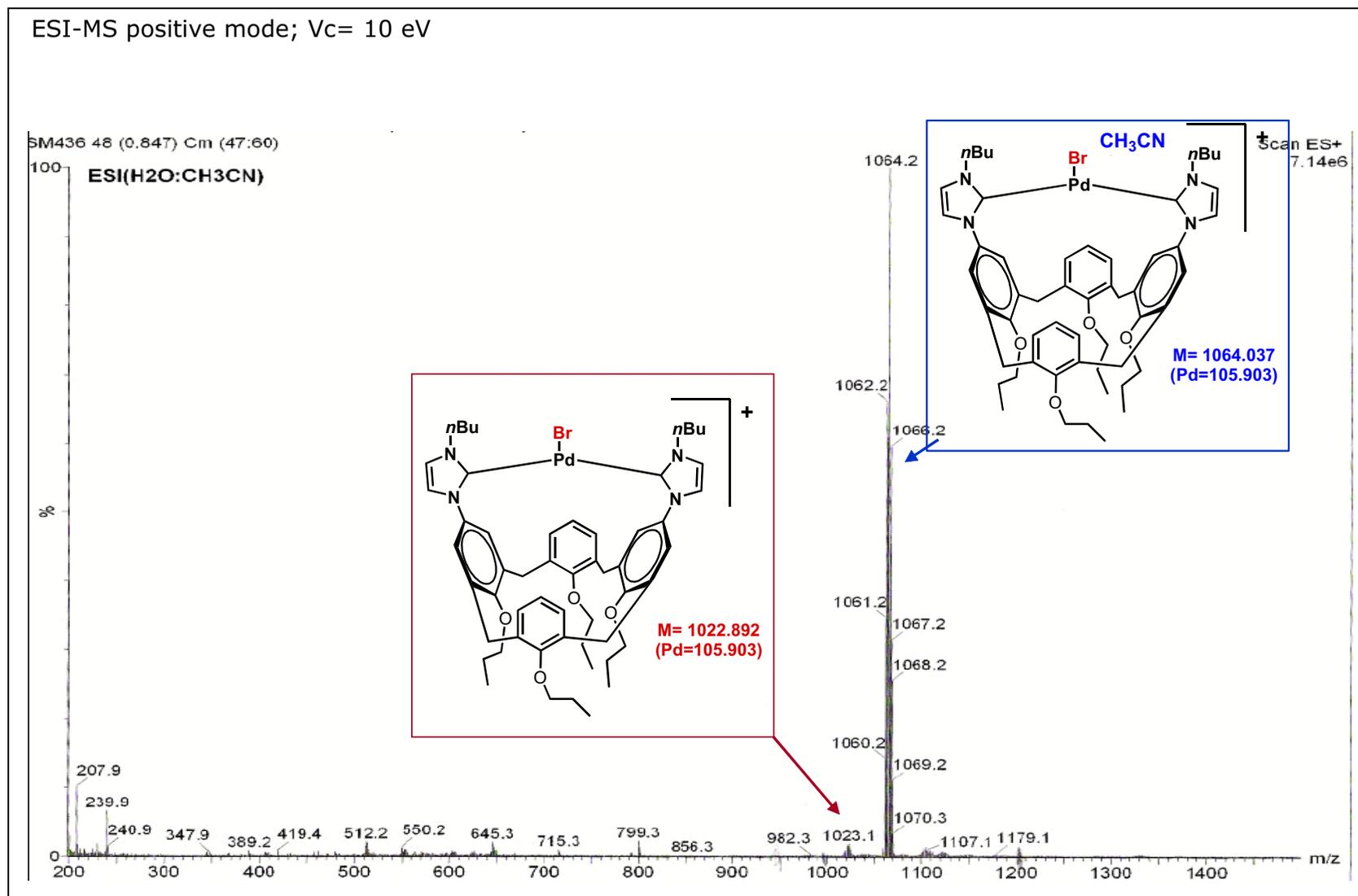
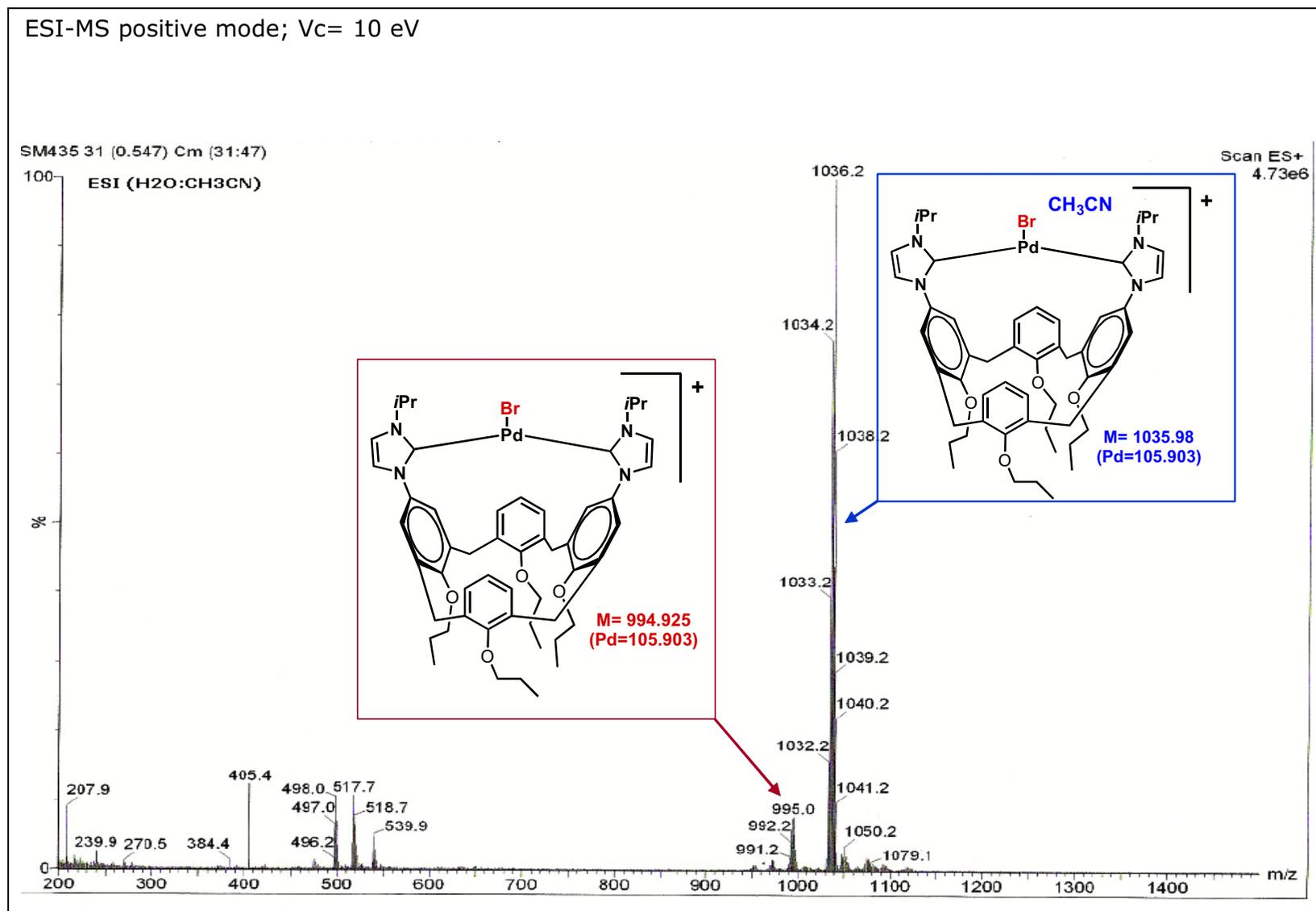


Figure S2. ESI-MS of compound 1b



Crystal-Structure Determination of compound 1a

A prismatic crystal (0.1x0.1x0.2 mm) was selected and mounted on a MAR345 diffractometer with a image plate detector. Unit-cell parameters were determined from 2716 reflections ($3 < \theta < 31^\circ$) and refined by least-squares method. Intensities were collected with graphite monochromatized Mo $K\alpha$ radiation. 32106 reflections were measured in the range $2.61 \leq \theta \leq 30.00$. 15401 of which were non-equivalent by symmetry ($R_{int}(on I) = 0.034$). 14981 reflections were assumed as observed applying the condition $I > 2\sigma(I)$. Lorentz-polarization but no absorption corrections were made.

The structure was solved by direct methods, using SHELXS computer program³ and refined by full-matrix least-squares method (SHELX97 program)² using 32106 reflections, (very negative intensities were not assumed). The function minimized was $\sum w | |F_o|^2 - |F_c|^2 |^2$, where $w = [\sigma^2(I) + (0.0476P)^2 + 1.8465PP]^{-1}$, and $P = (|F_o|^2 + 2|F_c|^2)/3$, f , f' and f'' were taken from International Tables of X-Ray Crystallography (International Tables of X-Ray Crystallography, (1974), Ed. Kynoch press, Vol. IV, pp 99-100 and 149). All H atoms were computed and refined, using a riding model, with an isotropic temperature factor equal to 1.2 time the equivalent temperature factor of the atom which are linked. The final $R(on F)$ factor was 0.049, $wR(on |F|^2) = 0.122$ and goodness of fit = 1.241 for all observed reflections. Number of refined parameters was 640. Max. shift/esd = 0.00, Mean shift/esd = 0.00. Max. and min. peaks in final difference synthesis was 0.641 and -0.671 $e\text{\AA}^{-3}$, respectively.

³ G. M. Sheldrick, A Computer Program for the Determination of Crystal Structures, 1997, University of Göttingen, Germany

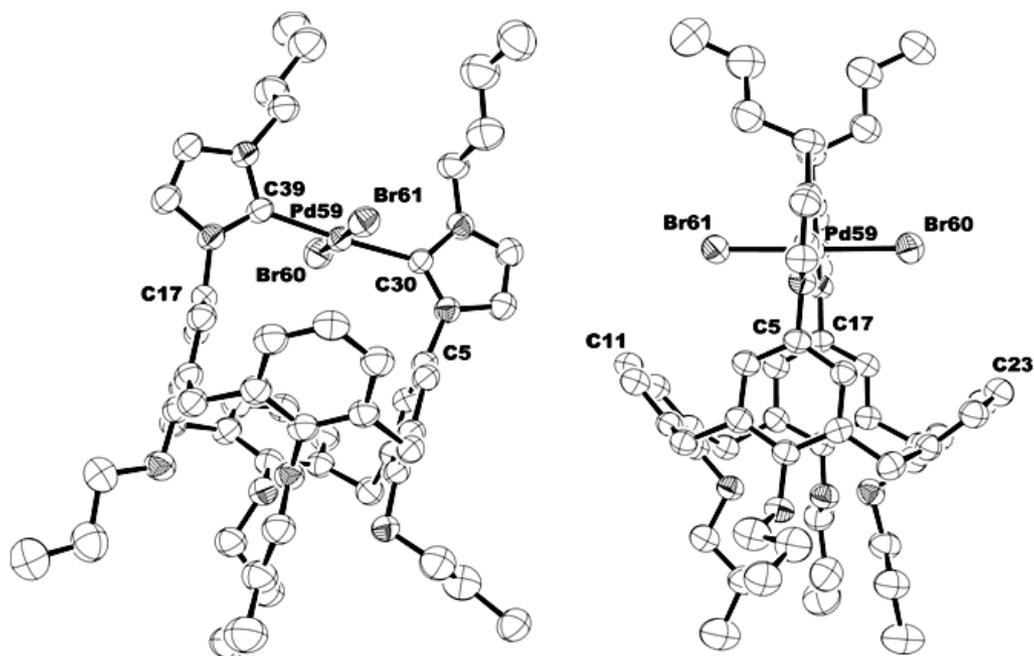


Figure S4. ORTEP representation of the structure of **1a** showing 50% probability ellipsoids. H atoms are omitted for clarity.

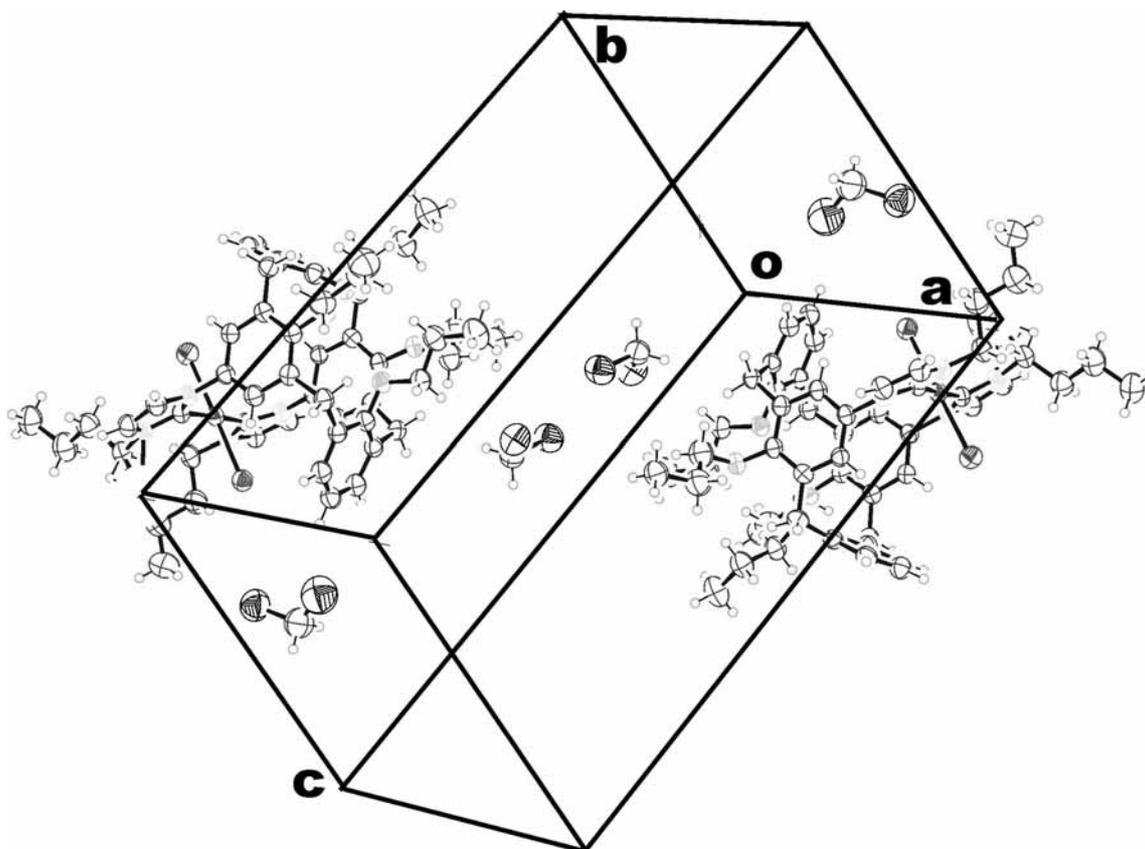


Figure S5. Unit cell content of **1a**·2CH₂Cl₂.

Table S2. Crystal data and structure refinement for **1a**.

Identification code	dikm61b
Empirical formula	C ₅₆ H ₇₂ Br ₂ Cl ₄ N ₄ O ₄ Pd
Formula weight	1273.20
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, $P\bar{1}$
Unit cell dimensions	a = 11.615(6) Å α = 103.00(3) °. b = 11.840(5) Å β = 92.74(3) °. c = 23.718(10) Å γ = 112.08(2) °.
Volume	2913(2) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.451 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.920 mm ⁻¹
F(000)	1304
Crystal size	0.2 x 0.1 x 0.1 mm
Theta range for data collection	2.61 to 30.00 °.
Limiting indices	-16<=h<=16, -16<=k<=16, 0<=l<=33
Reflections collected / unique	32106 / 15401 [R(int) = 0.0344]
Completeness to theta = 30.00	90.5 %
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.825 and 0.794
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	15401 / 8 / 640
Goodness-of-fit on F ²	1.241
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0492, wR2 = 0.1225
R indices (all data)	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1227
Largest diff. peak and hole	0.641 and -0.671 e.Å ⁻³

Table S3. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **1a**.
 $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Pd(59)	10650(1)	476(1)	1735(1)	39(1)
Br(61)	9993(1)	1938(1)	1365(1)	52(1)
Br(60)	11347(1)	-975(1)	2098(1)	56(1)
O(28)	7691(2)	1895(2)	4158(1)	45(1)
O(25)	6907(2)	-1207(2)	3541(1)	49(1)
O(26)	4757(2)	-2398(2)	2511(1)	54(1)
O(27)	5916(2)	834(2)	2938(1)	44(1)
N(38)	8318(2)	-1772(2)	991(1)	42(1)
N(29)	11761(2)	2485(2)	2917(1)	41(1)
N(40)	9855(2)	-1232(2)	503(1)	43(1)
N(31)	13116(2)	2570(2)	2341(1)	44(1)
C(5)	10613(2)	2202(2)	3185(1)	40(1)
C(6)	9799(2)	2757(2)	3081(1)	42(1)
C(7)	8787(2)	2642(2)	3390(1)	44(1)
C(28)	8654(2)	1961(2)	3815(1)	41(1)
C(3)	9411(2)	1308(2)	3885(1)	41(1)
C(4)	10401(2)	1448(2)	3566(1)	41(1)
C(2)	9159(3)	425(3)	4286(1)	49(1)
C(1)	8981(2)	-888(2)	3931(1)	44(1)
C(24)	9936(3)	-1322(3)	3938(1)	51(1)
C(23)	9813(3)	-2417(3)	3536(1)	57(1)
C(22)	8740(3)	-3103(3)	3142(1)	52(1)
C(21)	7735(3)	-2723(3)	3125(1)	50(1)
C(25)	7856(2)	-1627(3)	3536(1)	50(1)
C(20)	6583(2)	-3432(2)	2655(1)	46(1)
C(19)	6587(2)	-2674(2)	2214(1)	43(1)
C(18)	7493(2)	-2494(2)	1844(1)	40(1)
C(17)	7486(2)	-1827(2)	1434(1)	41(1)
C(16)	6645(2)	-1275(3)	1398(1)	46(1)
C(15)	5734(2)	-1420(2)	1780(1)	44(1)
C(26)	5680(2)	-2164(2)	2158(1)	42(1)
C(14)	4911(2)	-680(3)	1787(1)	47(1)
C(13)	5763(2)	709(3)	1910(1)	45(1)
C(12)	6145(3)	1316(3)	1470(1)	53(1)
C(11)	7043(3)	2515(3)	1600(1)	55(1)
C(10)	7596(3)	3162(3)	2168(1)	52(1)
C(9)	7227(2)	2620(2)	2630(1)	44(1)
C(27)	6280(2)	1405(3)	2494(1)	45(1)
C(8)	7887(2)	3222(2)	3249(1)	42(1)
C(39)	9521(2)	-954(2)	1052(1)	41(1)
C(42)	7892(3)	-2523(3)	421(1)	53(1)
C(41)	8868(3)	-2192(3)	121(1)	51(1)
C(30)	11882(2)	1931(2)	2379(1)	36(1)
C(33)	12895(2)	3435(3)	3224(1)	50(1)
C(32)	13731(2)	3472(3)	2848(1)	50(1)
C(47)	7957(4)	3062(4)	4624(2)	74(1)
C(48)	8678(4)	3087(4)	5135(2)	79(1)
C(49)	8819(3)	4291(3)	5644(2)	67(1)
C(56)	5845(3)	-1869(3)	3811(1)	58(1)
C(57)	6005(3)	-1265(4)	4460(2)	68(1)
C(58)	4805(4)	-1985(5)	4690(2)	88(1)
C(53)	3518(3)	-3273(3)	2210(2)	66(1)

C (54)	2634 (4)	-3473 (4)	2695 (2)	82 (1)
C (55)	1348 (5)	-4331 (5)	2461 (2)	97 (1)
C (50)	4827 (3)	1017 (3)	3153 (1)	55 (1)
C (51)	4421 (3)	300 (4)	3591 (2)	64 (1)
C (52)	3254 (4)	432 (5)	3822 (2)	88 (1)
C (43)	11103 (3)	-604 (3)	352 (1)	51 (1)
C (44)	11832 (3)	-1484 (4)	326 (2)	66 (1)
C (45)	13095 (4)	-913 (4)	145 (2)	80 (1)
C (46)	13755 (4)	-1838 (4)	84 (2)	82 (1)
C (34)	13710 (3)	2381 (3)	1817 (1)	55 (1)
C (35)	13870 (4)	3494 (4)	1522 (2)	69 (1)
C (36)	14465 (4)	3380 (4)	985 (2)	84 (1)
C (37)	14727 (5)	4508 (5)	754 (2)	93 (1)
C1 (64)	8753 (2)	5118 (2)	1050 (1)	154 (1)
C1 (65)	11229 (2)	5337 (2)	744 (1)	117 (1)
C1 (66)	7699 (1)	6734 (1)	5153 (1)	95 (1)
C1 (67)	5896 (1)	4870 (1)	4174 (1)	96 (1)
C (62)	10111 (5)	6007 (5)	882 (2)	107 (2)
C (63)	7383 (3)	6025 (3)	4407 (2)	67 (1)

Table S4. Bond lengths [Å] and angles [°] for **1a**.

Pd(59) - C(30)	2.025(2)
Pd(59) - C(39)	2.026(3)
Pd(59) - Br(61)	2.4411(9)
Pd(59) - Br(60)	2.4490(9)
O(28) - C(28)	1.403(3)
O(28) - C(47)	1.477(4)
O(25) - C(25)	1.369(3)
O(25) - C(56)	1.457(4)
O(26) - C(26)	1.375(3)
O(26) - C(53)	1.450(4)
O(27) - C(27)	1.375(3)
O(27) - C(50)	1.458(3)
N(38) - C(39)	1.346(3)
N(38) - C(42)	1.388(3)
N(38) - C(17)	1.457(3)
N(29) - C(30)	1.338(3)
N(29) - C(33)	1.398(3)
N(29) - C(5)	1.460(3)
N(40) - C(41)	1.373(3)
N(40) - C(39)	1.379(3)
N(40) - C(43)	1.465(3)
N(31) - C(30)	1.365(3)
N(31) - C(32)	1.366(4)
N(31) - C(34)	1.464(4)
C(5) - C(4)	1.376(3)
C(5) - C(6)	1.380(3)
C(6) - C(7)	1.395(4)
C(7) - C(28)	1.407(3)
C(7) - C(8)	1.511(4)
C(28) - C(3)	1.398(4)
C(3) - C(4)	1.385(3)
C(3) - C(2)	1.526(3)
C(2) - C(1)	1.524(4)
C(1) - C(24)	1.387(4)
C(1) - C(25)	1.416(4)
C(23) - C(22)	1.370(4)
C(24) - C(23)	1.379(4)
C(22) - C(21)	1.401(4)
C(21) - C(25)	1.391(4)
C(21) - C(20)	1.527(4)
C(20) - C(19)	1.522(4)
C(19) - C(18)	1.388(3)
C(19) - C(26)	1.413(4)
C(18) - C(17)	1.386(3)
C(17) - C(16)	1.373(4)
C(16) - C(15)	1.413(4)
C(15) - C(26)	1.381(4)
C(15) - C(14)	1.518(4)
C(14) - C(13)	1.517(4)
C(13) - C(12)	1.395(4)
C(13) - C(27)	1.413(4)
C(12) - C(11)	1.363(4)
C(11) - C(10)	1.377(4)
C(10) - C(9)	1.395(4)
C(9) - C(27)	1.397(4)
C(9) - C(8)	1.505(4)
C(42) - C(41)	1.346(4)
C(33) - C(32)	1.344(4)
C(47) - C(48)	1.427(5)
C(48) - C(49)	1.596(5)
C(56) - C(57)	1.513(5)

C(57)-C(58)	1.535(5)
C(53)-C(54)	1.576(5)
C(54)-C(55)	1.447(6)
C(50)-C(51)	1.472(4)
C(51)-C(52)	1.534(5)
C(43)-C(44)	1.563(4)
C(44)-C(45)	1.497(5)
C(45)-C(46)	1.542(6)
C(34)-C(35)	1.583(5)
C(35)-C(36)	1.482(5)
C(36)-C(37)	1.488(6)
C1(64)-C(62)	1.659(6)
C1(65)-C(62)	1.767(6)
C1(66)-C(63)	1.733(4)
C1(67)-C(63)	1.718(4)
C(30)-Pd(59)-C(39)	175.69(9)
C(30)-Pd(59)-Br(61)	90.31(7)
C(39)-Pd(59)-Br(61)	89.52(8)
C(30)-Pd(59)-Br(60)	89.39(7)
C(39)-Pd(59)-Br(60)	90.70(8)
Br(61)-Pd(59)-Br(60)	178.911(13)
C(28)-O(28)-C(47)	114.1(2)
C(25)-O(25)-C(56)	115.2(2)
C(26)-O(26)-C(53)	114.8(2)
C(27)-O(27)-C(50)	111.5(2)
C(39)-N(38)-C(42)	111.5(2)
C(39)-N(38)-C(17)	126.5(2)
C(42)-N(38)-C(17)	121.8(2)
C(30)-N(29)-C(33)	112.3(2)
C(30)-N(29)-C(5)	127.0(2)
C(33)-N(29)-C(5)	120.7(2)
C(41)-N(40)-C(39)	111.0(2)
C(41)-N(40)-C(43)	124.5(2)
C(39)-N(40)-C(43)	124.5(2)
C(30)-N(31)-C(32)	111.5(2)
C(30)-N(31)-C(34)	125.2(2)
C(32)-N(31)-C(34)	123.3(2)
C(4)-C(5)-C(6)	121.1(2)
C(4)-C(5)-N(29)	119.3(2)
C(6)-C(5)-N(29)	119.5(2)
C(5)-C(6)-C(7)	120.7(2)
C(6)-C(7)-C(28)	117.1(2)
C(28)-C(7)-C(8)	123.5(2)
C(3)-C(28)-O(28)	119.7(2)
C(3)-C(28)-C(7)	121.9(2)
O(28)-C(28)-C(7)	118.4(2)
C(4)-C(3)-C(28)	118.5(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.4(2)
C(28)-C(3)-C(2)	122.1(2)
C(5)-C(4)-C(3)	120.2(2)
C(1)-C(2)-C(3)	109.2(2)
C(24)-C(1)-C(25)	119.1(3)
C(24)-C(1)-C(2)	121.9(2)
C(25)-C(1)-C(2)	118.6(2)
C(23)-C(24)-C(1)	119.9(3)
C(22)-C(23)-C(24)	120.5(3)
C(23)-C(22)-C(21)	121.9(3)
C(25)-C(21)-C(22)	117.3(3)
C(25)-C(21)-C(20)	120.8(2)
C(22)-C(21)-C(20)	121.8(3)
O(25)-C(25)-C(21)	120.0(2)
O(25)-C(25)-C(1)	118.8(3)
C(21)-C(25)-C(1)	121.1(3)

C(19)-C(20)-C(21)	110.7(2)
C(18)-C(19)-C(26)	118.4(2)
C(18)-C(19)-C(20)	119.4(2)
C(26)-C(19)-C(20)	122.1(2)
C(17)-C(18)-C(19)	119.7(2)
C(16)-C(17)-C(18)	122.2(2)
C(16)-C(17)-N(38)	117.1(2)
C(18)-C(17)-N(38)	120.5(2)
C(17)-C(16)-C(15)	119.1(2)
C(26)-C(15)-C(16)	118.8(2)
C(26)-C(15)-C(14)	122.5(2)
C(16)-C(15)-C(14)	118.6(2)
O(26)-C(26)-C(15)	120.7(2)
O(26)-C(26)-C(19)	117.6(2)
C(15)-C(26)-C(19)	121.6(2)
C(13)-C(14)-C(15)	108.0(2)
C(12)-C(13)-C(27)	117.8(3)
C(12)-C(13)-C(14)	123.1(3)
C(27)-C(13)-C(14)	118.9(2)
C(11)-C(12)-C(13)	120.7(3)
C(12)-C(11)-C(10)	121.2(3)
C(11)-C(10)-C(9)	120.9(3)
C(10)-C(9)-C(27)	117.6(3)
C(10)-C(9)-C(8)	123.2(2)
C(27)-C(9)-C(8)	118.9(2)
O(27)-C(27)-C(9)	119.0(2)
O(27)-C(27)-C(13)	119.1(2)
C(9)-C(27)-C(13)	121.7(2)
C(9)-C(8)-C(7)	110.8(2)
N(38)-C(39)-N(40)	103.9(2)
N(38)-C(39)-Pd(59)	131.70(18)
N(40)-C(39)-Pd(59)	124.28(18)
C(41)-C(42)-N(38)	106.7(3)
C(42)-C(41)-N(40)	106.9(3)
N(29)-C(30)-N(31)	103.5(2)
N(29)-C(30)-Pd(59)	132.23(17)
N(31)-C(30)-Pd(59)	124.27(18)
C(32)-C(33)-N(29)	105.1(2)
C(33)-C(32)-N(31)	107.6(2)
C(48)-C(47)-O(28)	110.9(3)
C(47)-C(48)-C(49)	108.9(3)
O(25)-C(56)-C(57)	112.3(3)
C(56)-C(57)-C(58)	107.8(3)
O(26)-C(53)-C(54)	106.5(3)
C(55)-C(54)-C(53)	113.3(4)
O(27)-C(50)-C(51)	109.0(2)
C(50)-C(51)-C(52)	111.3(3)
N(40)-C(43)-C(44)	109.1(2)
C(45)-C(44)-C(43)	111.4(3)
C(44)-C(45)-C(46)	110.2(4)
N(31)-C(34)-C(35)	108.7(3)
C(36)-C(35)-C(34)	112.5(3)
C(35)-C(36)-C(37)	111.2(4)
Cl(64)-C(62)-Cl(65)	117.5(3)
Cl(67)-C(63)-Cl(66)	114.2(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table S5. Hydrogen bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for **1a**.

C(6)-H(6)	0.9300
C(4)-H(4)	0.9300
C(2)-H(2A)	0.9700
C(2)-H(2B)	0.9700
C(24)-H(24)	0.9300
C(23)-H(23)	0.9300
C(22)-H(22)	0.9300
C(20)-H(20B)	0.9700
C(20)-H(20A)	0.9700
C(18)-H(16)	0.9300
C(16)-H(18)	0.9300
C(14)-H(14B)	0.9700
C(14)-H(14A)	0.9700
C(12)-H(12)	0.9300
C(11)-H(11)	0.9300
C(10)-H(10)	0.9300
C(8)-H(8B)	0.9700
C(8)-H(8A)	0.9700
C(42)-H(42)	0.9300
C(41)-H(41)	0.9300
C(33)-H(33)	0.9300
C(32)-H(32)	0.9300
C(47)-H(47A)	0.9700
C(47)-H(47B)	0.9700
C(48)-H(48B)	0.9700
C(48)-H(48A)	0.9700
C(49)-H(49C)	0.9600
C(49)-H(49B)	0.9600
C(49)-H(49A)	0.9600
C(56)-H(56A)	0.9700
C(56)-H(56B)	0.9700
C(57)-H(57A)	0.9700
C(57)-H(57B)	0.9700
C(58)-H(58B)	0.9600
C(58)-H(58A)	0.9600
C(58)-H(58C)	0.9600
C(53)-H(53B)	0.9700
C(53)-H(53A)	0.9700
C(54)-H(54B)	0.9700
C(54)-H(54A)	0.9700
C(55)-H(55B)	0.9600
C(55)-H(55A)	0.9600
C(55)-H(55C)	0.9600
C(50)-H(50B)	0.9700
C(50)-H(50A)	0.9700
C(51)-H(51B)	0.9700
C(51)-H(51A)	0.9700
C(52)-H(52A)	0.9600
C(52)-H(52C)	0.9600
C(52)-H(52B)	0.9600
C(43)-H(43A)	0.9700
C(43)-H(43B)	0.9700
C(44)-H(44A)	0.9700
C(44)-H(44B)	0.9700
C(45)-H(45A)	0.9700
C(45)-H(45B)	0.9700
C(46)-H(46B)	0.9600
C(46)-H(46C)	0.9600
C(46)-H(46A)	0.9600
C(34)-H(34B)	0.9700

C (34) -H (34A)	0.9700
C (35) -H (35A)	0.9700
C (35) -H (35B)	0.9700
C (36) -H (36B)	0.9700
C (36) -H (36A)	0.9700
C (37) -H (37C)	0.9600
C (37) -H (37B)	0.9600
C (37) -H (37A)	0.9600
C (62) -H (62A)	0.9700
C (62) -H (62B)	0.9700
C (63) -H (63B)	0.9700
C (63) -H (63A)	0.9700
C (5) -C (6) -H (6)	119.6
C (7) -C (6) -H (6)	119.6
C (5) -C (4) -H (4)	119.9
C (3) -C (4) -H (4)	119.9
C (1) -C (2) -H (2A)	109.8
C (3) -C (2) -H (2A)	109.8
C (1) -C (2) -H (2B)	109.8
C (3) -C (2) -H (2B)	109.8
H (2A) -C (2) -H (2B)	108.3
C (23) -C (24) -H (24)	120.1
C (1) -C (24) -H (24)	120.1
C (22) -C (23) -H (23)	119.7
C (24) -C (23) -H (23)	119.7
C (23) -C (22) -H (22)	119.1
C (21) -C (22) -H (22)	119.1
C (19) -C (20) -H (20B)	109.5
C (21) -C (20) -H (20B)	109.5
C (19) -C (20) -H (20A)	109.5
C (21) -C (20) -H (20A)	109.5
H (20B) -C (20) -H (20A)	108.1
C (17) -C (18) -H (16)	120.2
C (19) -C (18) -H (16)	120.2
C (17) -C (16) -H (18)	120.5
C (15) -C (16) -H (18)	120.5
C (13) -C (14) -H (14B)	110.1
C (15) -C (14) -H (14B)	110.1
C (13) -C (14) -H (14A)	110.1
H (14B) -C (14) -H (14A)	108.4
C (11) -C (12) -H (12)	119.7
C (13) -C (12) -H (12)	119.7
C (12) -C (11) -H (11)	119.4
C (10) -C (11) -H (11)	119.4
C (11) -C (10) -H (10)	119.6
C (9) -C (10) -H (10)	119.6
C (9) -C (8) -H (8B)	109.5
C (7) -C (8) -H (8B)	109.5
C (9) -C (8) -H (8A)	109.5
C (7) -C (8) -H (8A)	109.5
H (8B) -C (8) -H (8A)	108.1
C (41) -C (42) -H (42)	126.6
N (38) -C (42) -H (42)	126.6
C (42) -C (41) -H (41)	126.5
N (40) -C (41) -H (41)	126.5
C (32) -C (33) -H (33)	127.4
N (29) -C (33) -H (33)	127.4
C (33) -C (32) -H (32)	126.2
N (31) -C (32) -H (32)	126.2
C (48) -C (47) -H (47A)	109.5
O (28) -C (47) -H (47A)	109.5
C (48) -C (47) -H (47B)	109.5
O (28) -C (47) -H (47B)	109.5

H(47A) -C(47) -H(47B)	108.0
C(47) -C(48) -H(48B)	109.9
C(49) -C(48) -H(48B)	109.9
C(47) -C(48) -H(48A)	109.9
C(49) -C(48) -H(48A)	109.9
H(48B) -C(48) -H(48A)	108.3
C(48) -C(49) -H(49C)	109.5
C(48) -C(49) -H(49B)	109.5
H(49C) -C(49) -H(49B)	109.5
C(48) -C(49) -H(49A)	109.5
H(49C) -C(49) -H(49A)	109.5
H(49B) -C(49) -H(49A)	109.5
O(25) -C(56) -H(56A)	109.1
C(57) -C(56) -H(56A)	109.1
O(25) -C(56) -H(56B)	109.1
C(57) -C(56) -H(56B)	109.1
H(56A) -C(56) -H(56B)	107.9
C(56) -C(57) -H(57A)	110.1
C(58) -C(57) -H(57A)	110.1
C(56) -C(57) -H(57B)	110.1
C(58) -C(57) -H(57B)	110.1
H(57A) -C(57) -H(57B)	108.5
C(57) -C(58) -H(58B)	109.5
C(57) -C(58) -H(58A)	109.5
H(58B) -C(58) -H(58A)	109.5
C(57) -C(58) -H(58C)	109.5
H(58B) -C(58) -H(58C)	109.5
H(58A) -C(58) -H(58C)	109.5
O(26) -C(53) -H(53B)	110.4
C(54) -C(53) -H(53B)	110.4
O(26) -C(53) -H(53A)	110.4
C(54) -C(53) -H(53A)	110.4
H(53B) -C(53) -H(53A)	108.6
C(55) -C(54) -H(54B)	108.9
C(53) -C(54) -H(54B)	108.9
C(55) -C(54) -H(54A)	108.9
C(53) -C(54) -H(54A)	108.9
H(54B) -C(54) -H(54A)	107.7
C(54) -C(55) -H(55B)	109.5
C(54) -C(55) -H(55A)	109.5
H(55B) -C(55) -H(55A)	109.5
C(54) -C(55) -H(55C)	109.5
H(55B) -C(55) -H(55C)	109.5
H(55A) -C(55) -H(55C)	109.5
O(27) -C(50) -H(50B)	109.9
C(51) -C(50) -H(50B)	109.9
O(27) -C(50) -H(50A)	109.9
C(51) -C(50) -H(50A)	109.9
H(50B) -C(50) -H(50A)	108.3
C(50) -C(51) -H(51B)	109.4
C(52) -C(51) -H(51B)	109.4
C(50) -C(51) -H(51A)	109.4
C(52) -C(51) -H(51A)	109.4
H(51B) -C(51) -H(51A)	108.0
C(51) -C(52) -H(52A)	109.5
C(51) -C(52) -H(52C)	109.5
H(52A) -C(52) -H(52C)	109.5
C(51) -C(52) -H(52B)	109.5
H(52A) -C(52) -H(52B)	109.5
H(52C) -C(52) -H(52B)	109.5
N(40) -C(43) -H(43A)	109.9
C(44) -C(43) -H(43A)	109.9
N(40) -C(43) -H(43B)	109.9

C (44) -C (43) -H (43B)	109.9
H (43A) -C (43) -H (43B)	108.3
C (43) -C (44) -H (44A)	109.4
C (45) -C (44) -H (44B)	109.4
C (43) -C (44) -H (44B)	109.4
H (44A) -C (44) -H (44B)	108.0
C (44) -C (45) -H (45A)	109.6
C (46) -C (45) -H (45A)	109.6
C (44) -C (45) -H (45B)	109.6
C (46) -C (45) -H (45B)	109.6
H (45A) -C (45) -H (45B)	108.1
C (45) -C (46) -H (46B)	109.5
C (45) -C (46) -H (46C)	109.5
H (46B) -C (46) -H (46C)	109.5
C (45) -C (46) -H (46A)	109.5
H (46B) -C (46) -H (46A)	109.5
H (46C) -C (46) -H (46A)	109.5
N (31) -C (34) -H (34B)	110.0
C (35) -C (34) -H (34B)	110.0
N (31) -C (34) -H (34A)	110.0
C (35) -C (34) -H (34A)	110.0
H (34B) -C (34) -H (34A)	108.3
C (36) -C (35) -H (35A)	109.1
C (34) -C (35) -H (35A)	109.1
C (36) -C (35) -H (35B)	109.1
C (34) -C (35) -H (35B)	109.1
H (35A) -C (35) -H (35B)	107.8
C (35) -C (36) -H (36B)	109.4
C (37) -C (36) -H (36B)	109.4
C (35) -C (36) -H (36A)	109.4
C (37) -C (36) -H (36A)	109.4
H (36B) -C (36) -H (36A)	108.0
C (36) -C (37) -H (37C)	109.5
C (36) -C (37) -H (37B)	109.5
H (37C) -C (37) -H (37B)	109.5
C (36) -C (37) -H (37A)	109.5
H (37C) -C (37) -H (37A)	109.5
H (37B) -C (37) -H (37A)	109.5
Cl (64) -C (62) -H (62A)	107.9
Cl (65) -C (62) -H (62A)	107.9
Cl (64) -C (62) -H (62B)	107.9
Cl (65) -C (62) -H (62B)	107.9
H (62A) -C (62) -H (62B)	107.2
Cl (67) -C (63) -H (63B)	108.7
Cl (66) -C (63) -H (63B)	108.7
Cl (67) -C (63) -H (63A)	108.7
Cl (66) -C (63) -H (63A)	108.7
H (63B) -C (63) -H (63A)	107.6

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table S6. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **1a**.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Pd(59)	38(1)	44(1)	35(1)	7(1)	4(1)	18(1)
Br(61)	54(1)	57(1)	46(1)	10(1)	5(1)	26(1)
Br(60)	57(1)	57(1)	53(1)	11(1)	1(1)	24(1)
O(28)	42(1)	48(1)	43(1)	6(1)	9(1)	17(1)
O(25)	45(1)	56(1)	46(1)	11(1)	4(1)	23(1)
O(26)	46(1)	63(1)	54(1)	15(1)	10(1)	22(1)
O(27)	40(1)	51(1)	43(1)	11(1)	7(1)	20(1)
N(38)	42(1)	48(1)	37(1)	7(1)	4(1)	19(1)
N(29)	38(1)	43(1)	39(1)	9(1)	5(1)	15(1)
N(40)	46(1)	46(1)	36(1)	9(1)	5(1)	19(1)
N(31)	38(1)	46(1)	47(1)	13(1)	5(1)	15(1)
C(5)	39(1)	44(1)	35(1)	5(1)	5(1)	16(1)
C(6)	41(1)	44(1)	39(1)	6(1)	5(1)	17(1)
C(7)	45(1)	45(1)	41(1)	6(1)	6(1)	19(1)
C(28)	41(1)	44(1)	36(1)	6(1)	5(1)	17(1)
C(3)	38(1)	42(1)	37(1)	8(1)	3(1)	10(1)
C(4)	43(1)	42(1)	38(1)	9(1)	8(1)	19(1)
C(2)	47(1)	53(1)	42(1)	13(1)	3(1)	17(1)
C(1)	45(1)	50(1)	39(1)	14(1)	6(1)	20(1)
C(24)	48(1)	59(2)	46(1)	14(1)	7(1)	22(1)
C(23)	52(1)	64(2)	59(2)	20(1)	12(1)	27(1)
C(22)	50(1)	54(1)	53(2)	13(1)	8(1)	22(1)
C(21)	50(1)	56(1)	44(1)	9(1)	5(1)	24(1)
C(25)	46(1)	54(1)	51(1)	15(1)	10(1)	22(1)
C(20)	45(1)	45(1)	48(1)	12(1)	9(1)	17(1)
C(19)	40(1)	47(1)	40(1)	9(1)	5(1)	16(1)
C(18)	37(1)	42(1)	38(1)	5(1)	3(1)	15(1)
C(17)	37(1)	41(1)	39(1)	9(1)	7(1)	12(1)
C(16)	46(1)	51(1)	41(1)	10(1)	5(1)	19(1)
C(15)	42(1)	49(1)	40(1)	6(1)	1(1)	20(1)
C(26)	40(1)	48(1)	37(1)	8(1)	3(1)	18(1)
C(14)	43(1)	53(1)	45(1)	8(1)	6(1)	20(1)
C(13)	42(1)	51(1)	47(1)	10(1)	8(1)	23(1)
C(12)	52(1)	61(2)	49(2)	13(1)	10(1)	26(1)
C(11)	55(2)	64(2)	54(2)	19(1)	17(1)	30(1)
C(10)	51(1)	56(2)	52(2)	13(1)	12(1)	24(1)
C(9)	43(1)	50(1)	43(1)	12(1)	9(1)	22(1)
C(27)	42(1)	55(1)	39(1)	11(1)	7(1)	22(1)
C(8)	41(1)	41(1)	41(1)	7(1)	6(1)	16(1)
C(39)	42(1)	46(1)	35(1)	6(1)	6(1)	20(1)
C(42)	56(2)	56(2)	43(1)	5(1)	3(1)	22(1)
C(41)	56(1)	53(1)	41(1)	5(1)	5(1)	22(1)
C(30)	36(1)	38(1)	34(1)	7(1)	4(1)	16(1)
C(33)	46(1)	53(1)	42(1)	7(1)	3(1)	16(1)
C(32)	42(1)	51(1)	51(1)	9(1)	4(1)	14(1)
C(47)	65(2)	79(2)	75(2)	15(2)	14(2)	27(2)
C(48)	77(2)	85(3)	79(2)	24(2)	17(2)	35(2)
C(49)	68(2)	72(2)	54(2)	9(2)	5(2)	26(2)
C(56)	49(1)	70(2)	55(2)	14(1)	8(1)	23(1)
C(57)	59(2)	83(2)	61(2)	16(2)	12(2)	27(2)
C(58)	72(2)	110(3)	75(2)	16(2)	22(2)	31(2)
C(53)	59(2)	66(2)	72(2)	21(2)	9(2)	22(2)
C(54)	75(2)	83(3)	83(3)	24(2)	4(2)	26(2)

C (55)	91 (3)	86 (3)	100 (3)	22 (3)	15 (3)	21 (2)
C (50)	51 (1)	60 (2)	55 (2)	12 (1)	10 (1)	25 (1)
C (51)	54 (2)	78 (2)	58 (2)	18 (2)	10 (1)	25 (2)
C (52)	74 (2)	115 (3)	76 (3)	20 (3)	17 (2)	40 (2)
C (43)	49 (1)	61 (2)	45 (1)	11 (1)	10 (1)	23 (1)
C (44)	63 (2)	75 (2)	64 (2)	17 (2)	11 (2)	32 (2)
C (45)	70 (2)	96 (3)	76 (2)	16 (2)	13 (2)	39 (2)
C (46)	75 (2)	99 (3)	74 (2)	10 (2)	10 (2)	45 (2)
C (34)	45 (1)	68 (2)	52 (2)	14 (1)	13 (1)	24 (1)
C (35)	70 (2)	82 (2)	63 (2)	20 (2)	11 (2)	37 (2)
C (36)	77 (2)	94 (3)	80 (3)	24 (2)	17 (2)	33 (2)
C (37)	90 (3)	93 (3)	87 (3)	32 (2)	7 (2)	22 (2)
C1 (64)	147 (2)	130 (1)	161 (2)	23 (1)	25 (1)	37 (1)
C1 (65)	132 (1)	118 (1)	104 (1)	19 (1)	13 (1)	61 (1)
C1 (66)	106 (1)	92 (1)	71 (1)	13 (1)	1 (1)	29 (1)
C1 (67)	85 (1)	89 (1)	99 (1)	8 (1)	-7 (1)	29 (1)
C (62)	126 (4)	95 (3)	95 (3)	16 (3)	15 (3)	42 (3)
C (63)	69 (2)	70 (2)	63 (2)	17 (2)	7 (2)	28 (2)

Table S7. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **1a**.

	x	y	z	U(eq)
H(6)	9927	3214	2801	51
H(4)	10924	1031	3609	49
H(2A)	9860	743	4599	58
H(2B)	8410	386	4460	58
H(24)	10657	-874	4212	61
H(23)	10465	-2693	3534	68
H(22)	8676	-3841	2876	63
H(20B)	6580	-4244	2455	55
H(20A)	5827	-3584	2836	55
H(16)	8103	-2820	1871	48
H(18)	6676	-812	1126	56
H(14B)	4382	-958	1412	57
H(14A)	4375	-815	2087	57
H(12)	5783	899	1083	64
H(11)	7287	2903	1301	65
H(10)	8223	3970	2245	63
H(8B)	7271	3108	3516	50
H(8A)	8346	4121	3302	50
H(42)	7088	-3136	275	64
H(41)	8873	-2547	-270	61
H(33)	13040	3934	3605	59
H(32)	14576	4014	2921	60
H(47A)	8416	3790	4483	89
H(47B)	7173	3110	4721	89
H(48B)	9501	3132	5050	94
H(48A)	8261	2322	5257	94
H(49C)	9337	4338	5983	101
H(49B)	8004	4216	5740	101
H(49A)	9200	5042	5514	101
H(56A)	5750	-2739	3752	70
H(56B)	5085	-1874	3621	70
H(57A)	6139	-383	4527	82
H(57B)	6726	-1312	4661	82
H(58B)	4892	-1635	5103	132
H(58A)	4670	-2860	4613	132
H(58C)	4101	-1910	4497	132
H(53B)	3540	-4069	2004	79
H(53A)	3218	-2927	1929	79
H(54B)	2963	-3800	2975	98
H(54A)	2645	-2662	2901	98
H(55B)	851	-4394	2774	146
H(55A)	1324	-5150	2275	146
H(55C)	1018	-4018	2180	146
H(50B)	4150	725	2831	66
H(50A)	5043	1907	3328	66
H(51B)	5098	606	3915	76
H(51A)	4234	-585	3417	76
H(52A)	3003	-55	4102	132
H(52C)	2583	129	3503	132
H(52B)	3447	1304	4006	132
H(43A)	11561	191	643	61
H(43B)	11025	-426	-25	61
H(44A)	11935	-1630	708	79
H(44B)	11346	-2293	50	79

H(45A)	13605	-132	435	96
H(45B)	12999	-717	-226	96
H(46B)	14563	-1462	-33	123
H(46C)	13253	-2605	-207	123
H(46A)	13858	-2022	452	123
H(34B)	13193	1576	1545	65
H(34A)	14524	2373	1922	65
H(35A)	13052	3499	1425	83
H(35B)	14380	4293	1800	83
H(36B)	13913	2629	689	101
H(36A)	15245	3287	1071	101
H(37C)	15130	4419	413	139
H(37B)	15268	5252	1048	139
H(37A)	13952	4580	653	139
H(62A)	10496	6768	1201	129
H(62B)	9932	6263	539	129
H(63B)	7499	6671	4200	81
H(63A)	7987	5657	4303	81
