



UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES

Faculté des Sciences

Laboratoire de Chimie Organique

Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution

**Development of strategies for the highly selective
functionalization of calixarenes and study of host–guest
properties of calixarene-based molecular boxes**

Thèse de doctorat présentée en vue de l'obtention du diplôme de
Docteur en Sciences

Roy Lavendomme

Octobre 2016

Promoteurs :

Prof. **Ivan Jabin**

Prof. **Michel Luhmer**

“To raise new questions, new possibilities, to regard old problems from a new angle, requires creative imagination and marks real advance in science.”

Albert Einstein

Remerciements

J'aimerais en premier lieu remercier mes promoteurs de thèse Ivan Jabin et Michel Luhmer pour m'avoir permis de réaliser ces quelques années de recherche fructueuses dans un cadre agréable. Merci de m'avoir soutenu et enduré malgré mes particularités comportementales. Un grand merci également pour tout le temps que vous m'avez accordé y compris en périodes chargées et/ou difficiles.

J'aimerais ensuite remercier les membres du jury, les Professeurs Kristin Bartik, Johan Wouters et Eric Monflier, pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Merci à Michel Kaisin, le doyen du LCO, toujours de bonne humeur, serviable et ouvert aux discussions pour passer un bon moment. Sans toi, le laboratoire fonctionnerait beaucoup moins bien et les plantes mourraient bien vite.

Merci à la calix team au sein de laquelle ça a été un plaisir de travailler (mais je ne vous remercie pas pour les fenêtres ouvertes !).

Parmi eux, merci aux groupe badminton pour ces quelques années d'amusement sportif. A mon encadrant de deux semaines en mémoire, Steven. Au final je suis resté un tout petit peu plus longtemps mais au moins je ne prends pas trop de place. Damien, toujours prêt à partager des phrases humoristiques de telle ou telle émission télévisée. Alex, j'ai été étonné de trouver quelqu'un de plus original que moi et pouvant me laisser perplexe suite à tes questions mais, au moins, on a toujours pu s'entendre sur notre passion commune des mangas et jeux vidéo. Gaël, toujours serviable et près à réunir les gens.... non, je n'irai plus dans cette maudite barque de « It's a small world ». Emilio, on s'est bien amusé aux divers congrès mais tu dois apprendre à te détendre. J'espère que tu ne seras jamais victime des poulpes coréens mort-vivants. Jehan, j'espère que tes chaussures neuves te serviront plus d'une fois.

Sara, on est arrivé au LCO ensemble en mémoire et il y a tellement de secrets qu'il m'est interdit de révéler que s'en est frustrant. Ne t'en fais pas, je saurai les garder. J'espère que tu t'amuseras en post-doc et que tu dérogeras à la règle « jamais deux sans trois » concernant l'oubli de PC dans les bus. Ça va me manquer de ne plus t'effrayer devant le spectre de masse. Alexandra, douce mais cachant probablement une personnalité ravageuse sous ses traits paisibles. Ne te laisse pas trop manipuler par les végétariens : les végétaux souffrent eux aussi et tu ne devrais pas plus les manger que les animaux. Angélique, la plus ancienne doctorante du labo prête à partager son savoir aux réunions calix (qui, soit dit en passant, auraient pu être plus courtes). Je ne peux m'empêcher de te voir comme l'assistante sévère (et qui m'a pris pour un imbécile au premier TP), tu es pourtant beaucoup plus sympa en collègue qu'en assistante. Alice, source intarissable d'histoires et de faits actualité, tu ne te souviens peut-être pas de ce débat mais je reste d'avis que les mathématiques sont plus logiques que les langues. Pascale, ne t'en fais pas : les départs permettent de libérer de la place pour de nouveaux collègues te tenant compagnie. Essaie de ne pas trop tomber dans les pommes et ça devrait aller pour les quelques années de thèse-assistanat devant toi. J-F, je t'ai surtout connu en période de rédaction. Après une petite période d'indécision, tu sembles avoir trouvé un job qui te convient. N'hésite pas à revenir pour transmettre la danse du calix aux nouveaux. Pikachu... non, il n'y aura ni scotch, ni hamster. Manu, on ne s'est pas vu bien longtemps mais l'alcool de sapin que tu as ramené était sucré à souhait, quel dommage que la source se soit tarie. Ludo, jovial comme tu es, ton passage au LCO a amené un peu d'animation et de bonne humeur. Tes barbecues sont une réussite alors profite de ce talent (et fait nous en profiter à l'occasion). Volodymyr, tâche de ne pas te surcharger de projets de

recherche parallèles et bonne chance pour ton poste académique tant désiré. Axel, sans toi il n'y aurait pas eu mon projet de mémoire ni de thèse alors je ne peux que te remercier d'en être là aujourd'hui. Félix, bonne chance pour ton stage. La synthèse que tu dois mener à bien n'est pas aussi évidente qu'on a bien voulu te le faire croire initialement.

Non Daniela je ne t'ai pas oubliée, je me devais simplement de te mettre dans cette section réservée à ceux que j'ai encadrés. J'espère que ça n'a pas été trop difficile mais c'est pour vous rendre plus forts que je ne vous inonde pas d'encouragements (en tout cas c'est comme ça que je me le justifie ;). En tout cas, tu sais comment jouer au démineur au Cirem alors tâche de battre les scores en place. Mélanie, le choc aura certainement été difficile pour toi entre le monde des bisounours et celui de la synthèse organique mais tu es arrivée au bout en un seul morceau (ou presque). Sache que le cactus va bien même s'il a eu un coup de chaleur chez moi (eh oui c'est plus aride que le désert du Sahara). Mallauray, après ton passage dans la chimie j'espère que tu as trouvé ce que tu voulais faire. Je ne suis pas convaincu par ton idée de friterie mais tant mieux si ça te convient. Jeremy, je resterai toujours émerveillé devant le nombre de façons dont tu as pu écrire *p*-tBu-calix[6]arène. Quoi qu'il en soit, j'espère que tu es content que tes travaux aient mené à une publication. Morgan, même si tu n'as pas continué dans les calixarènes, l'odeur persistante sur mes seringues Hamilton (encore présente aujourd'hui, après 3-4 ans !) me force à te considérer comme un mémorant que j'ai encadré.

Vient ensuite l'autre versant du LCO, la copper team. Cédric, une promesse est une promesse alors tu auras accès illimité au pull pages d'or que tu adores tant. A moins que tu ne préfères refaire une petite partie de paintball. Céline, on a commencé la thèse ensemble avec Sara et Cédric mais nous devons t'abandonner. Courage, plus que deux ans à tenir (minimum ^^). Phideline, tu as le labo 2 pour toi toute seule maintenant alors n'hésite pas à mordre pour protéger le territoire des vandales buveurs d'acétone. Chris, tu m'as lâchement abandonné face à la tyrannie radiophonique de Phideline, j'espère que ça en valait la peine. Antoine, j'ai l'impression (peut-être à tort) que tu as calmé tes ardeurs envers la gent féminine te passant à proximité. Les labos seront donc plus sûrs pour les futures mémorantes. Jianjun, don't let them fool you, you can't learn proper french with your colleagues. Chunyang, we can barely hear you most of the time, don't hesitate to raise your voice and show who you are. Alexandre, j'ai l'impression que ton caractère a changé au contact du LCO (ou de la Belgique), peut-être suite à un léger excès d'alcool au début de ton séjour parmi nous (bon je vais éviter de trop m'aventurer sur ce sujet). Charles, grâce à toi nous avons eu droit à de nouveaux gonds pour l'armoire à acides du labo 2, ça ne grince plus ! Bastien, je suis presque déçu que tu rechignes tant à signer une pétition si importante concernant les boules de ****. Va savoir, tu es peut-être le plus sage d'entre nous. Luis, déjà deuxième année de mémoire parmi nous, ça devrait bien se passer si tu ne déverses plus les produits sur tes pantalons.

Sans oublier les mémorants passés par le LCO : Alix, Jonathan, Florian, Guillaume, Yassine, Sarah, Emeline, Gilbert, Quentin, Kevin, Mohamed, Nicolas et Maxence.

Gwilherm, merci pour l'offre de correction de ma thèse mais je n'allais tout de même pas t'infliger une thèse de plus à lire. Si ça peut te rassurer, le terme « Bacation » a été abandonné à l'écrit mais les journaux scientifiques ne pourront pas éviter « l'itérosélectivité ».

Passons à une zone un peu plus éloignée géographiquement avec les membres du P2. Luca, merci pour ton implication dans la recherche et mon encadrement RMN au début du mémoire. Dommage que nous n'ayons pas trouvé quoi faire du calix-trisamine carbamaté par le CO₂, l'étude était amusante.

Hennie et Simon, j'espère que vous êtes prêts à renfiler les costumes car les mousquetaires n'ont pas encore vaincu ! (ça vaut aussi pour vous, Emilio et Alex). Glenn, je dois surtout te remercier pour m'avoir appris ce magnifique double nœud alternatif et, tout comme Emilio, j'espère que les poulpes mort-vivants n'auront pas raison de toi. Maurice, tu te défiles un peu trop pour le badminton, tu n'es pas obligé de te faire opérer pour avoir une excuse. N'hésite pas à retourner à Jeju, les paysages en valent la peine. Flore, on va se croiser quelques semaines à Cambridge alors on aura assez d'occasions pour tester les divers cidres. Lionel, ce fut un plaisir de travailler avec toi mais tu dois avoir plus confiance en toi. Comment veux-tu assouvir tes ambitions si tu pars défaitiste. Sofia, tu devrais arrêter de tellement t'inquiéter concernant le suivi du programme de recherche que tu t'es fixé. Au final tu y es arrivé mais la recherche scientifique est remplie d'imprévus qui font que tu peux te permettre un peu de flexibilité. Jérôme, continue de faire marcher Pascale, ça ne peut que faire du bien. Kevin, j'espère que la question à ta défense ne t'a pas tant dérangée, elle était sincère et innocente. Merci à tous pour ces repas de Noël au cours desquels il y a toujours un évènement marquant (dont j'ai malheureusement été une fois le centre). Gilles, tu as bien participé à l'animation des repas et tu as créé des souvenirs mémorables, notamment en fracassant une certaine porte en duo avec Ludo. Cécile, j'espère que tu vas t'en sortir avec ton agenda toujours plus (trop ?) chargé.

Olivia et Benoît, toujours prêts pour discuter science. Nous n'avons pas eu tant d'occasions mais elles ont été fructueuses.

Et que seraient tous ces laboratoires sans les membres du PATGS :

Marc, Mohamed, Jessica fonctionnant de concert pour répondre à toutes les commandes effectuées par le LCO. Georges, merci pour ton contact en géologie qui m'a permis d'identifier les roches ramenées de l'Etna.

Rita et Lidija, merci pour votre bonne humeur pendant ces années passées au Cirem. Je serai malheureusement trop loin que pour vous aider à sortir les tubes coincés dans les spectromètres si le cas se représente. Il va falloir trouver une autre solution.

Mélanie, j'espère que nos rencontres occasionnelles dans les trams ne te manqueront pas pour briser la monotonie des trajets vers l'ULB.

Bernadette, merci pour ton apport a été plus qu'utile pour les études par XRD.

Merci au FRIA pour m'avoir soutenu financièrement au cours de ce doctorat et à la fondation Wiener-Anspach pour me permettre de continuer dans la recherche académique.

Pour finir, merci à ma famille, en particulier mes parents qui m'ont toujours soutenu et ont une confiance aveugle en mes capacités. Par contre il va falloir apprendre à vous débrouiller seuls avec le PC et les araignées.

Cette liste pourrait être plus longue mais il faut bien s'imposer une limite alors désolé à tous ceux qui ne sont pas présents dans les remerciements. Ne m'en veuillez pas.

Table des matières

Résumé	7
Abstract	8
Préambule	9
Abréviations	10
Chapitre I. Introduction.....	11
1. Généralités sur les calixarènes	12
A. Travaux précurseurs et synthèse.....	12
B. Sous-classes de calixarènes	13
C. Propriétés conformationnelles.....	14
2. Chiralité inhérente.....	15
3. Modification des calixarènes.....	17
Manuscrit de review: Rational Strategies for the Selective Functionalization of Calixarenes.....	19
4. Caractérisation des calixarènes par spectroscopie de RMN	40
A. Conséquences de la flexibilité des calixarènes	40
B. Détermination de la conformation.....	41
5. Nomenclature simplifiée pour les calixarènes	43
6. Objectifs.....	44
A. Fonctionnalisation sélective de plateformes polyphénoliques	44
B. Synthèse et étude des propriétés hôte–invité de récepteurs synthétiques	45
C. Etablissement d’une méthode de caractérisation de calixarènes par spectroscopie de RMN	45
Chapitre II. Modification sélective de calixarènes	47
1. Introduction.....	48
2. Protection itérosélective par carbamatation	49
A. Travaux instigateurs	49
Manuscrit d'article: Tailored Functionalization of Polyphenol-Based Molecular Platforms.....	50
B. Exploitation de la carbamatation « all-but-one » pour la mono-alkylation	60
C. Exceptions à la carbamatation « all-but-one »	63
D. Extension de la carbamatation sélective à d’autres plateformes polyphénoliques.....	68
3. Développement d’une voie douce pour l’oxydation de calixarènes en calixquinones.....	71
Manuscrit de communication: One Step Synthesis of Calix[n]quinones through the HClO ₄ /PbO ₂ -Mediated Oxidation of Calix[n]arenes.....	72
4. Extension de la carbamatation « all-but-one » aux hétéracalixarènes et application à la synthèse sélective de calixarènes-mono-quinone	77
Manuscrit de communication: Synthesis of (Homooxa)calixarene-Monoquinones through the “All-but-One” Methodology.....	78
5. Exploitation d’un sel de calix[6]arène déprotoné pour la fonctionnalisation hautement sélective des calix[6]arènes.....	86
Manuscrit d'article: One-step synthesis of a unique molecular platform for the selective functionalization of calix[6]arenes.....	87
6. Etudes mécanistiques complémentaires pour la réaction de carbamatation des calixarènes. 99	

A.	Différence entre oligomères cycliques et monomères	99
B.	Régiosélectivité et dynamique d'équilibre	100
7.	Conclusion et perspectives du Chapitre II	109
Chapitre III.	Boîtes moléculaires calixaréniques	111
1.	Introduction aux boîtes moléculaires.....	112
A.	Definitions	112
B.	Carcérands et hémicarcerands : aux origines des containers moléculaires	114
C.	Capsules organiques auto-assemblées	117
D.	Assemblages métallo-organiques.....	119
E.	Applications des containers moléculaires	121
2.	Boîte moléculaire calix[4]arénique	123
A.	Optimisation de la synthèse du X ₄ Bac ₄ -1,3-alterné.....	123
B.	Etude des propriétés du X ₄ Bac ₄ -1,3-alterné.....	128
	Manuscrit de communication: A nano-sized container for specific encapsulation of isolated water molecules.....	129
3.	Boîtes moléculaires calix[6]aréniques.....	148
A.	Précédent du laboratoire	148
B.	Synthèse de boîtes analogues au X ₆ Boc ₆ et étude de leurs propriétés	151
	Manuscrit d'article en préparation.....	151
4.	Conclusion et perspectives du Chapitre III.....	165
Chapitre IV.	Caractérisation avancée des calixarènes par spectroscopie de RMN	166
1.	Introduction.....	167
2.	Caractéristiques typiques des signaux RMN de calixarènes	168
3.	Analyse conformationnelle : Règles « ¹ H NMR Δδ » et « single ¹³ C NMR » revisitées.....	170
4.	Analyse structurale : détermination des substituants sur le petit col des calixarènes.....	170
5.	Procédure de caractérisation exemplifiée avec le complexe d'inclusion DMSO@X ₆ HBac ₅	172
6.	Conclusion et perspectives du Chapitre IV.....	187
Chapitre V.	Conclusion générale et perspectives.....	189
Experimental Section.....		195
1.	Synthetic procedures.....	197
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-penta-Bac X ₆ HBac ₅	197
	<i>p</i> -tBu-calix[4]arene-1,3-dimethyl-2-mono-Bac X ₄ HMe ₂ Bac	200
	Calix[4]arene-tri-Bac Y ₄ HBac ₃	201
	<i>p</i> -tBu-calix[5]arene-tetra-Bac X ₅ HBac ₄	203
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac X ₆ HMe ₃ Bac ₂	206
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-1,2,4,5-tetramethyl-3-mono-Bac X ₆ HMe ₄ Bac-1,2,4,5	208
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-1,2,3,5-tetramethyl-3-mono-Bac X ₆ HMe ₄ Bac-1,2,3,5	210
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2-monoamide-4-mono-Bac X ₆ HMe ₃ AmiBac	212
	<i>p</i> -tBu-calix[8]arene-hepta-Bac X ₈ HBac ₇	214
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-hexa-Eac X ₆ Eac ₆	215
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4,6-tri-Bac X ₆ Me ₃ Bac ₃	217
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac-6-monotrifyl X ₆ Me ₃ Bac ₂ Tf.....	218
	<i>p</i> -tBu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2-monotrifyl X ₆ H ₂ Me ₃ Tf	219

<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,3,5-tri-methyl-2,4-di-Bac-6-mono-ester $X_6Me_3Bac_2Est$	220
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,3,5-tri-methyl-2-mono-acid $X_6H_2Me_3Aci$	221
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[4]arene-tri-Bac X_4HBac_3	222
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[4]arene-tetra-Bac X_4Bac_4	223
Calix[4]tetra-quinone Q_4	225
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[4]arene-mono-acid-tri-quinone Q_3XAc_i	226
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[4]arene-1,3-dimethyl-2,4-di-quinone $Q_2X_2Me_2$	227
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4,6-tri-quinone $Q_3X_3Me_3$	228
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-di-Bac $O_3X_3HBac_2$	229
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-dihomooxacalix[4]arene-1,2,3-tri-Bac $OX_4HBac_3-1,2,3$	230
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-penta-Bac-mono-quinone QX_5Bac_5	231
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-hydroxy-calix[6]arene-mono-hydroquinone (HQ) X_5H_5	233
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-hydroxy-calix[6]arene-mono-quinone QX_5H_5	234
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac-6-mono-quinone $QX_5Me_3Bac_2$	235
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2-mono-hydroquinone (HQ) $X_5H_2Me_3$ and <i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2-mono-quinone $QX_5H_2Me_3$	237
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-di-Bac-mono-quinone $O_3QX_2Bac_2$	240
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-mono-hydroquinone $O_3(HQ)X_2H_2$	241
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-mono-quinone $O_3QX_2H_2$	242
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-dihomooxacalix[4]arene-1,2,3-tri-Bac-4-mono-quinone OQX_3Bac_3	243
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-dihomooxacalix[4]arene-1-mono-hydroquinone $O(HQ)X_3H_3$	245
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-dihomooxacalix[4]arene-1-mono-quinone OQX_3H_3	246
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-phenolate potassium salt $X_6H_2Bac_3K$	247
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-ethyl $X_6H_2Bac_3Et$	249
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-triflyl $X_6H_2Bac_3Tf$	250
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-mono-ethyl X_6H_5Et	251
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-mono-triflyl X_6H_5Tf	252
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-ethyl-4,6-di-triflyl $X_6Bac_3EtTf_2$	253
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-4,6-di-Boc-5-mono-triflyl $X_6Bac_3Boc_2Tf$	254
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-2-mono-ethyl-1,3-di-triflyl $X_6H_3EtTf_2$	256
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,3-di-triflyl $X_6H_4Tf_2$	258
1,3-di-(<i>p</i> - <i>t</i> Bu)-calix[6]arene-1,3-di-triflyl $X_2Y_4H_4Tf_2$	260
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3,4-tetra-Bac-5-mono-ethyl X_6HBac_4Et	262
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3,4-tetra-Bac-5-mono-ethyl-6-mono-triflyl X_6Bac_4EtTf	263
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1-mono-ethyl-2-mono-triflyl X_6H_4EtTf	264
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-4,5,6-tri-triflyl $X_6Bac_3Tf_3$	266
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-triflyl $X_6H_3Tf_3$	268
<i>N</i> - <i>t</i> Bu- <i>O</i> -(<i>p</i> - <i>t</i> Bu-phenyl)carbamate.....	269
<i>N</i> - <i>t</i> Bu- <i>O</i> -(<i>o,o'</i> -diméthylphenyl)carbamate.....	270
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-hexa-Boc X_6Boc_6	271
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-penta-Bac-mono-Boc X_6Bac_5Boc	272
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-mono-acetyl-penta-Bac X_6AcBac_5	273
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-4,5,6-tri-Boc $X_6Bac_3Boc_3$	274
2. Crystallographic data.....	275
DMSO@ X_6HBac_5 inclusion complex.....	275
$X_4Bac_4 \supset 2H_2O$ inclusion complex.....	276
References.....	277
List of publications.....	281

Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'étude de plateformes polyphénoliques et, plus spécifiquement, des calixarènes. Des macrocycles oligomériques tels que les calixarènes, cyclodextrines, cyclotrivratriylènes, pillararènes, etc. sont fortement utilisés dans de nombreuses applications telles que la reconnaissance moléculaire, la détection, la séparation, le greffage sur surface, etc. Le développement de telles applications requiert toutefois modification sélective de ces macrocycles pour leur conférer des propriétés utiles aux applications visées (e.g. affinité envers certaines espèces chimiques, hydrosolubilité, activité photoluminescente). La modification sélective de tels macrocycles oligomériques est cependant loin d'être triviale car, en plus de requérir un contrôle des chimio- régio- et stéréosélectivités classiques, la réaction d'un nombre défini de fonctions identiques est une problématique clé qui doit être résolue. En effet, la fonctionnalisation des oligomères cycliques tels que les calixarènes passe par la formation de produits mono-, di-, tri-fonctionnalisés, et ainsi de suite de manière itérative. Par analogie avec des processus itératifs, nous avons proposé le terme « itérosélectivité » pour décrire la sélectivité qui gouverne le nombre de transformations chimiques répétées.

Dans ce contexte, nous avons proposé des stratégies rationnelles et hautement sélectives pour la fonctionnalisation de calixarènes. Ces stratégies exploitent principalement des réactions de carbamatation pour introduire sélectivement des groupements *tert*-butylaminocarbonyle (Bac) sur les positions phénoliques des calixarènes. Citons notamment la carbamatation « all-but-one » qui permet d'introduire itérosélectivement des groupements Bac sur tous les phénols sauf un pour une grande variété de calixarènes. De plus, l'utilisation de ces groupements Bac comme groupe protecteur nous a permis de synthétiser de nombreux dérivés calixaréniques jusqu'alors inaccessibles suivant les voies de fonctionnalisation connues. Certains de ces composés présentent notamment une chiralité inhérente. En dehors de nos travaux, aucune voie de fonctionnalisation sélective de calixarènes décrite à ce jour n'est aussi générale et efficace.

Nous avons également présenté une nouvelle voie d'oxydation de calixarènes en calixquinones. Cette voie présente moins de risques pour la santé et l'environnement que la méthode la plus couramment utilisée à ce jour employant un sel de thallium, métal extrêmement toxique.

Les différents aspects synthétiques développés ont permis de synthétiser des boîtes moléculaires originales dérivées de calixarènes qui ont été étudiées pour leurs propriétés intéressantes dans le cadre de la reconnaissance sélective de petites molécules dont l'eau et le DMSO, ainsi que le piégeage de gaz à l'état solide dont l'hexafluorure de soufre qui est le gaz à effet de serre le plus puissant répertorié à ce jour.

Pour finir, la caractérisation poussée d'une bibliothèque de dérivés calixaréniques par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire a permis de décrire une méthode générale pour la caractérisation structurale et conformationnelle des calixarènes.

Abstract

This work concerns the study of polyphenolic platforms, and more particularly, of calixarenes. Oligomeric macrocycles such as calixarenes, cyclodextrins, cyclotrimeratrylenes, pillararenes, *etc.* are widely used as molecular platforms in supramolecular chemistry and in particular for the design of sensors, catalysts, multivalent systems, biomimetic receptors, *etc.* In general, the synthesis of such supramolecular systems requires the controlled introduction of functional groups on the precursor platform. However, the development of efficient methods for selective modification of macrocyclic oligomers remains extremely challenging. Indeed, in addition to the control of the classical chemo-, regio-, and stereoselectivities, the reaction of a defined number of identical functional groups is a key issue that must be solved. Indeed, the functionalization of oligomeric macrocycles such as calixarenes goes through the formation of mono-, di, tri-functionalized products and so on, iteratively. By analogy with iterative processes, we proposed to name “iteroselectivity” the kind of selectivity that governs the number of repeating chemical transformations.

In this context, we proposed rational and highly selective strategies for the functionalization of calixarenes. These strategies are mainly based on the carbamation of calixarene phenolic functions to introduce *tert*-butylaminocarbonyl groups (*i.e.* Bac groups). Our leading example is the “all-but-one” carbamation which can be used to introduce Bac groups on all but one phenol of a large variety of calixarenes. Moreover, using Bac groups as protecting groups led to the synthesis of numerous calixarene derivatives which were, until now, not accessible through conventional means. It is noteworthy that some of these compounds are inherently chiral. No other selective functionalization method described for calixarenes is as general and efficient than this “all-but-one” carbamation.

Besides, we also described a new oxidation method to synthesize calixquinone starting from calixarenes. This method is less risky and more environment-friendly than the most commonly used method which rely on thallium salts, an extremely toxic metal.

Through the various synthetic methods developed herein, we also developed calixarene-based molecular boxes. The host–guest properties of these molecular boxes were studied revealing their ability to include small molecules such as water or DMSO. We also developed a method to sequester gases in the solid state relying on an original concept involving calix[6]arene-based molecular boxes. This was exemplified with the sequestration of SF₆, known as the most potent greenhouse gas.

At last, the extensive characterization of a library of calixarene derivatives by nuclear magnetic resonance spectroscopy led to the development of a general method for the structural and conformational characterization of calixarenes.

Préambule

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont mené à la publication de plusieurs articles scientifiques qui seront exploités dans le corps du texte du présent manuscrit. Ces articles seront accompagnés, d'une part, d'extraits de la Supporting Information considérés comme indispensables à la discussion des résultats et, d'autre part, de résultats complémentaires non publiés. Les parties expérimentales seront quant à elles réunies en fin de ce manuscrit dans la section éponyme. Les numérotations originales des références, figures, schémas, tableaux et composés de ces articles seront conservées et indépendantes des numérotations propres au reste du manuscrit. Les références littéraires propres à chaque article seront disponibles à la fin de ceux-ci. Une notation simplifiée sera utilisée pour faire référence à chaque composé calixarénique présenté dans les résultats et discussions de manière homogène et indépendamment des numérotations utilisées dans les articles. Cette notation sera explicitée dans l'introduction (*vide infra*) et incorporée dans les figures et schémas des articles en supplément de la numérotation originale.

Abréviations

δ : Déplacement chimique

@ : Encapsulé

⊃ : Incluant

anh. : Anhydre

Bac : *tert*-butylaminocarbonyle [-C(=O)NHtBu]

BHT : hydroxytoluène butylé (*butylated hydroxytoluene* en anglais)

Boc : *tert*-butoxycarbonyle [-C(=O)OtBu]

COSY : *Correlation spectroscopy*

CTV : Cyclotrivéatrylène

DMAP : *N,N*-diméthylaminopyridine

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DOSY : *Diffusion ordered spectroscopy*

dqfCOSY : *Double quantum filtered correlation spectroscopy*

Eac : Ethylaminocarbonyle [-C(=O)NHEt]

equiv : Equivalent(s)

ESI : Ionisation par électronébuliseur (*electrospray ionization* en anglais)

EXSY : *Exchange spectroscopy*

HMBC : *Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy*

HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution (*high resolution mass spectrometry* en anglais)

HSQC : *Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy*

LCO : Laboratoire de Chimie Organique

MS : Spectrométrie de masse (*mass spectrometry* en anglais)

NOE : *Nuclear Overhauser effect*

NOESY : *Nuclear Overhauser effect spectroscopy*

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RMN-HR : Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution

ROESY : *Rotating frame Overhauser effect spectroscopy*

tBu : *tert*-butyle

tBuNCO : *tert*-butylisocyanate

Tf : Triflyle (ou trifluorométhanesulfonyle) [-S(=O)₂CF₃]

THF : tétrahydrofurane

TLC : Chromatographie sur couche mince (*thin layer chromatography* en anglais)

ULB : Université libre de Bruxelles

XRD : Diffraction de rayons X (*X-ray diffraction* en anglais)

Chapitre I. Introduction

1. Généralités sur les calixarènes

A. Travaux précurseurs et synthèse

Les calix[n]arènes sont des macrocycles constitués de n unités phénoliques ($4 \leq n \leq 20$) reliées entre elles par des ponts méthyléniques en positions *ortho* et *ortho'*, et souvent *para*-substituées (Figure 1). Leur nom leur a été donné par Gutsche et provient du terme latin *calix* signifiant calice ou coupe en raison de leur structure tridimensionnelle ressemblant à un *calix crater* (vase en forme de coupe, voir Figure 1).¹

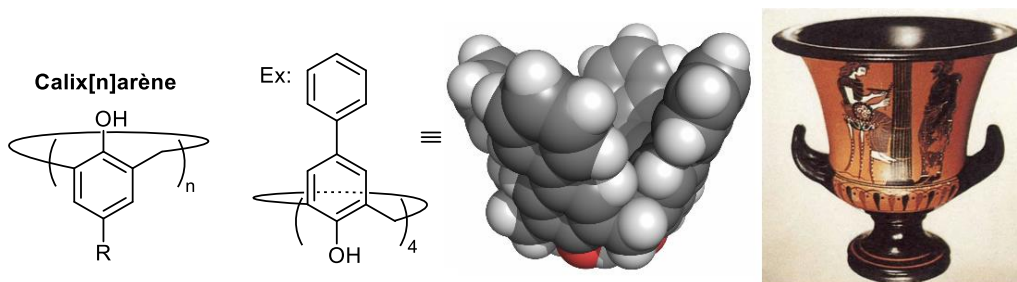


Figure 1. Structure des calix[n]arènes et comparaison entre un dérivé de calix[4]arène et un *calix crater*.

Ces composés ont été développés suite aux travaux sur les réactions entre phénols et aldéhydes dont les prémices menées par Baeyer à la fin du 19^{ème} siècle puis, au début du 20^{ème} siècle, par Baekeland ont permis de développer la Bakélite. Zinke et Ziegler ont synthétisé les premiers calixarènes en 1942 en utilisant des phénols *para*-substitués en lieu et place des phénols non substitués qui mènent à la formation de Bakélite. En effet, les phénols non substitués peuvent réagir par substitution électrophile aromatique en positions *ortho*, *ortho'* et *para*, menant donc à des polymères branchés, alors que les phénols *para*-substitués ne peuvent mener qu'à des poly- ou oligomères linéaires par réaction en positions *ortho* et *ortho'*. Une fermeture de tels oligomères linéaires mène aux macrocycles connus sous le nom de calixarènes. Depuis les années 1970 Gutsche, puis de nombreux groupes à travers le monde, ont développé la chimie des calixarènes dans de nombreux domaines et principalement la chimie supramoléculaire.² Parmi les différents calix[n]arènes, les calix[4]arènes ont bénéficié du plus grand intérêt de la part de la communauté scientifique.

La voie la plus classique et parmi les plus efficaces pour la synthèse des calixarènes est la condensation entre le *para*-*t*Bu-phénol et le formaldéhyde en milieu basique. La nature de l'oligomère majoritaire dépend notamment de la nature du cation associé à la base (Figure 2).¹

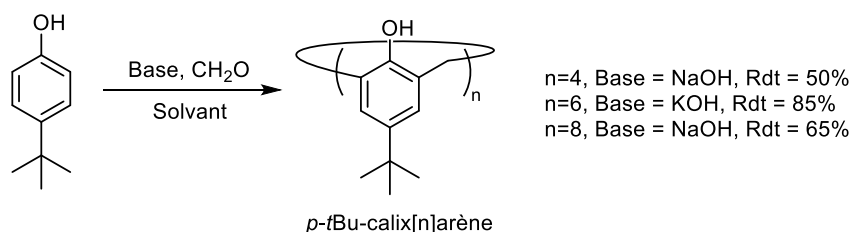


Figure 2. Synthèse des *p-t*Bu-calix[n]arènes. Les paramètres de solvant et concentration jouent également un rôle dans la sélectivité.

¹ C. D. Gutsche, in *Calixarenes An Introduction*, 2nd Ed., Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

² *Calixarenes and Beyond*, (Eds.: P. Neri, J. L. Sessler, M.-X. Wang), Springer, Switzerland, 2016.

B. Sous-classes de calixarènes

Notons que des classes dérivées de calixarènes ont été développées telles que :

- Les hétérocalixarènes, qui comportent des hétéroatomes (*e.g.* O, N, S, Se) au niveau des ponts reliant les unités aromatiques (Figure 3a).^{1,2}
- Les hétérocalixarènes, qui comportent des hétérocycles (*e.g.* pyrrole, triazole) comme unités aromatiques.^{3,4} Les calix[4]pyrroles (Figure 3b) sont fortement étudiés notamment en raison de leur forme oxydée correspondant au squelette des porphyrines.⁵
- Les homocalixarènes, qui possèdent des ponts inter-aromatiques étendus. Ainsi, un trihomocalix[4]arène possèdera 3 chaîons méthylène supplémentaires répartis uniformément ou non au niveau des ponts inter-aromatiques (Figure 3c).⁶
- Les résorcinarènes, initialement nommés calixrésorcinarènes et comportant des unités résorcinol à la place de phénols. La vaste majorité des travaux décrits pour cette classe concernent les résorcin[4]arènes (Figure 3d).⁷
- Les calixquinones, qui comportent des unités quinone à la place des phénols (Figure 3e).¹

Certains composés appartiennent notamment à plusieurs de ces sous-classes tels les homooxalixarènes (Figure 3f).⁸

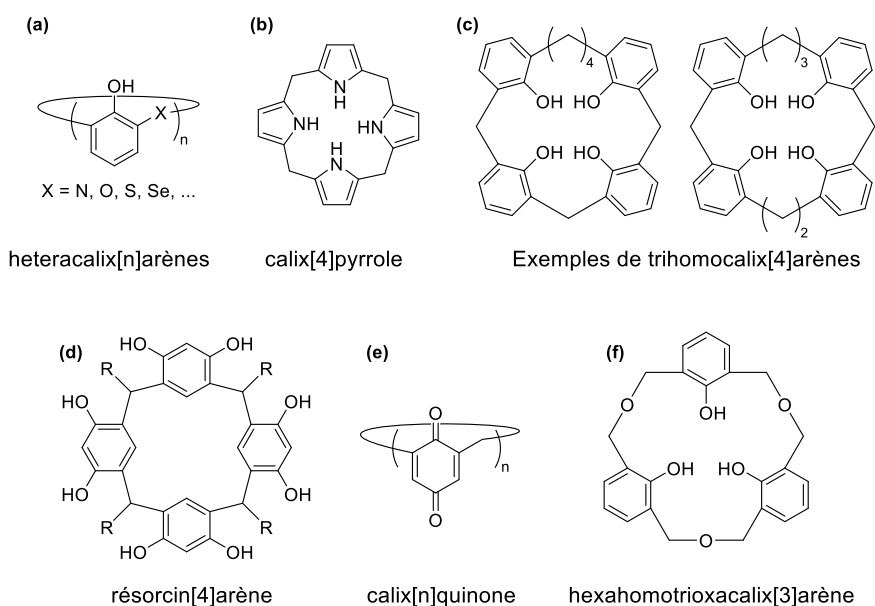


Figure 3. Exemples de composés appartenant aux sous-classes de calixarènes.

Bien que les résultats décrits dans ce manuscrit de thèse concernent en partie les homooxalixarènes et les calixquinones, ils sont principalement focalisés sur les calixarènes « classiques ». Cette introduction ne portera donc pas sur les éléments spécifiques à ces sous-classes.

³ W. Sliwa, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 683-700.

⁴ S. Kumar, D. Paul, H. Singh, *Arkivoc* **2006**, (*ix*), 17-25.

⁵ P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, *Chem. Commun.* **1998**, 1-8.

⁶ S. Ibach, V. Prautzsch, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 729-740.

⁷ P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.

⁸ K. Cottet, P. M. Marcos, P. J. Cragg, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 201-226.

C. Propriétés conformationnelles

Lorsque tous les groupements hydroxyles des calixarènes pointent dans la même direction, les calixarènes sont dits dans une conformation cône (Figure 4). Deux régions peuvent alors être distinguées : la région des groupes hydroxyles est appelée « petit col » tandis que la région des substituants en position *para* est appelée « grand col ». Cette conformation cône définit une cavité polyaromatique adéquate pour l'inclusion d'un invité.⁹

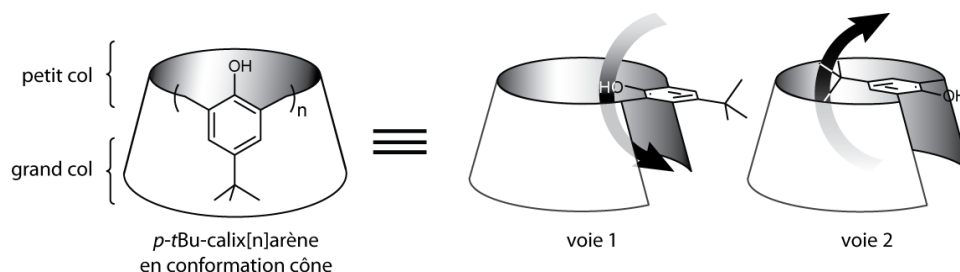


Figure 4. Illustration des deux modes de rotation pour les unités phénoliques de *p*-*t*Bu-calix[*n*]arènes.

Les calixarènes peuvent présenter une grande flexibilité conformationnelle liée à la rotation des unités phénoliques autour des ponts méthyléniques. Deux modes de rotation sont possibles (Figure 4) : *via* le groupe hydroxyle à travers le macrocycle (voie 1) et *via* le substituant en *para* à travers le macrocycle (voie 2). Dans le cas des *p*-*t*Bu-calix[*n*]arènes, cette seconde voie n'est possible que pour *n* > 4. La rotation de toutes les unités d'un calixarène est appelée inversion cône-cône.

En raison de cette flexibilité les calixarènes peuvent en fait adopter un grand nombre de conformations distinctes. Les conformations remarquables des calix[4]arènes et des calix[6]arènes sont représentées en Figure 5. Il est intéressant de noter que la présence de groupements trop volumineux pour traverser le macrocycle, tant sur le grand que le petit col, permet de figer les calixarènes dans une ou plusieurs de ces conformations. Lorsque l'échange n'est plus possible entre différents conformères, on parlera plutôt d'atropoisomères.

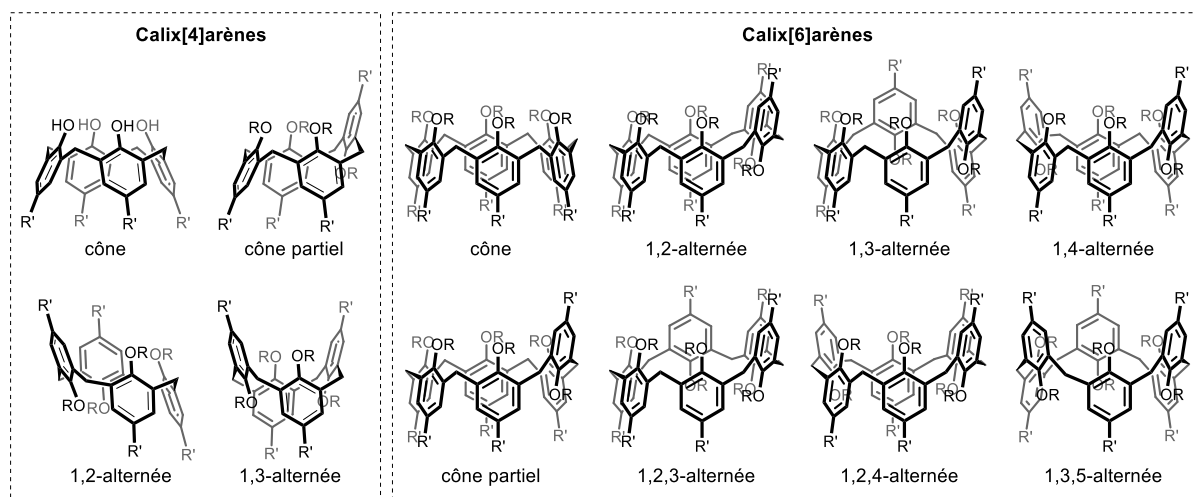


Figure 5. Gauche : Les 4 conformations remarquables des calix[4]arènes. Droite : Les 8 conformations remarquables des calix[6]arènes.

⁹ C. D. Gutsche, in *Calixarenes revisited*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998.

2. Chiralité inhérente

Au cours de ces travaux de thèse, des produits présentant une chiralité dite « inhérente » ont été synthétisés et caractérisés. Il convient donc d'introduire ce type particulier de chiralité qui sera évoqué non seulement dans les résultats mais également dans cette introduction. Le terme de chiralité inhérente a initialement été proposé par Böhmer *et al.* en 1994 pour décrire les calixarènes présentant une chiralité due à la structure tridimensionnelle de la molécule entière et non à un centre stéréogénique.¹⁰ L'utilisation de ce terme pour différentes classes de composés a cependant mené à des débats au sein de la communauté scientifiques. Suite à ces débats, Dalla Cort *et al.* ont entrepris de généraliser l'utilisation de « chiralité inhérente » pour définir les composés dont la chiralité provient d'une courbure.¹¹ Une définition a par la suite été proposée par Szumna sur cette même base : « La chiralité inhérente provient de l'introduction d'une courbure à une structure plane idéale qui, lorsqu'elle est représentée sous sa forme bidimensionnelle, est dépourvue de plan de symétrie perpendiculaire ».¹² Cette définition est illustrée en Figure 6. Notons que, suivant cette définition, l'inversion de courbure appliquée à des structures de chiralité inhérente correspond à leur énantiomérisation.

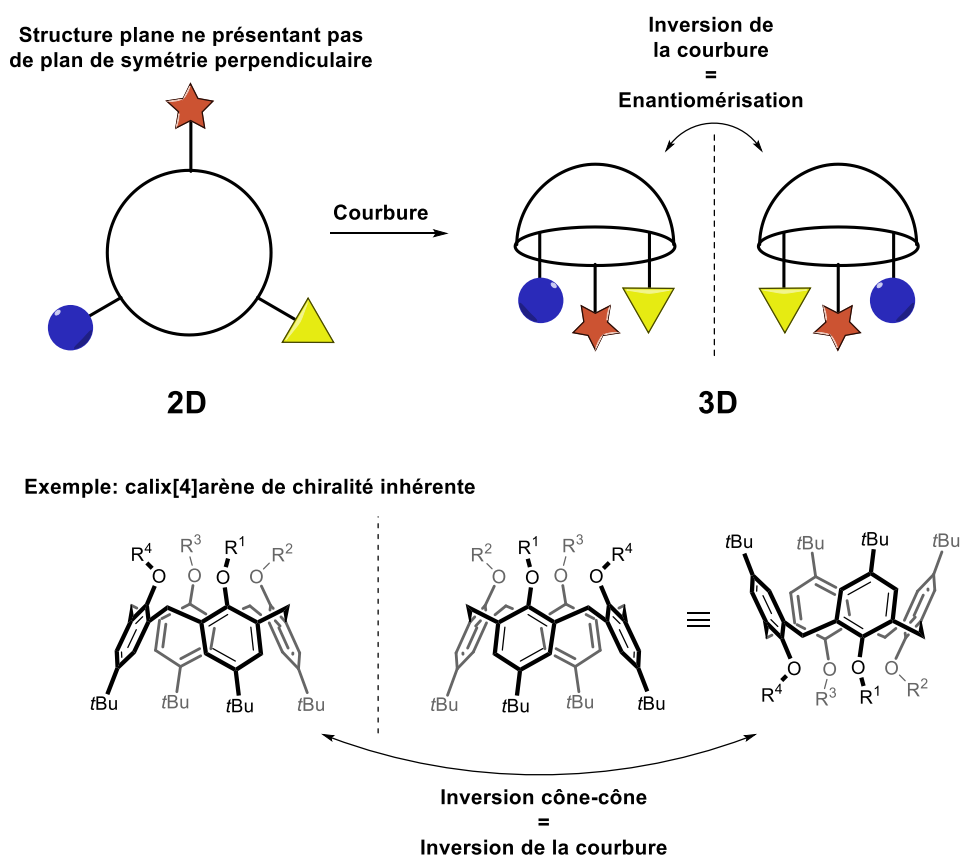


Figure 6. Haut : Illustration de la chiralité inhérente. Bas : chiralité inhérente exemplifiée par un calix[4]arène.

La configuration absolue de composés présentant une chiralité inhérente est décrite par les notations *P/M* ou *cR/cS* dans laquelle le *c* signifie courbure. Il est toutefois recommandé d'utiliser *P/M* préférentiellement. Les règles de priorité Cahn/Ingold/Prelog (CIP) sont appliquées à des atomes ou groupes différents selon le type de composé étudié. Dans le cas des calixarènes, ce sont les méthylènes

¹⁰ V. Böhmer, D. Kraft, M. Tabatabai, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *19*, 17-39.

¹¹ A. Dalla Cort, L. Mandolini, C. Pasquini, L. Schiaffino, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1198-1199.

¹² A. Szumna, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4274-4285.

pontants qui seront observés. Dans le cas des complexes métalliques, les règles de priorité s'appliquent aux ligands. La configuration absolue est définie par le sens de rotation des trois atomes de priorités plus élevées (notés *a*, *b*, *c* en Figure 7) pour un observateur placé sur la face concave de la structure courbe (sens horlogique : *P* ou *cR* ; sens anti-horlogique : *M* ou *cS*). Notons cependant que ces règles ne sont pas applicables dans tous les cas. En effet, la configuration absolue de certains calixarènes *mé*ta-fonctionnalisés ne peut être définie selon ces règles (Figure 7). Il est donc nécessaire de définir de nouvelles règles pour chaque nouvelle classe de composés pouvant présenter une chiralité inhérente et de traiter les exceptions au cas par cas.

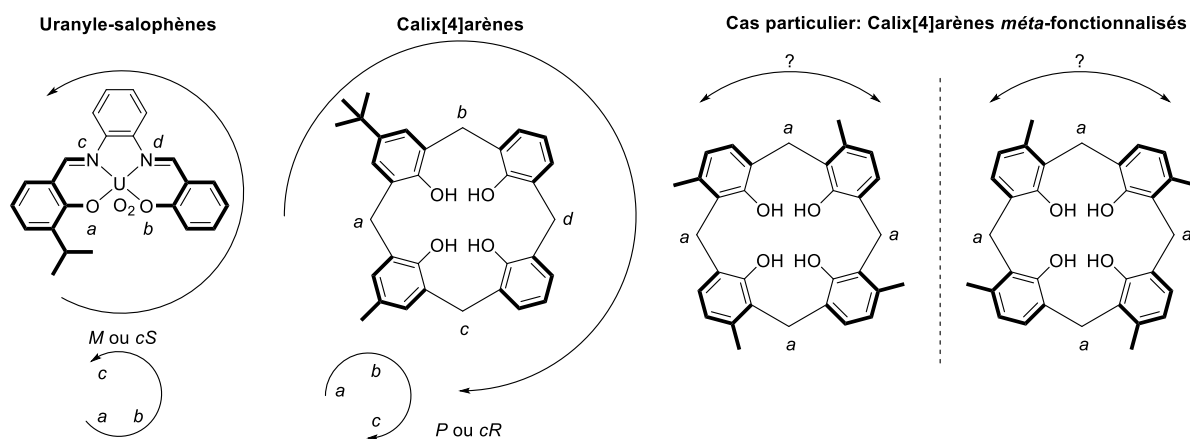


Figure 7. Détermination de la configuration absolue de structures présentant une chiralité inhérente. Gauche : exemples des uranyle-salophènes et calix[4]arènes. Droite : cas particulier d'un calix[4]arène *mé*ta-fonctionnalisé ne répondant pas aux règles classiques.

3. Modification des calixarènes

Les calixarènes sont principalement utilisés comme plateforme pour le développement de récepteurs moléculaires. En effet, ils possèdent plusieurs propriétés intéressantes pour de telles applications :

- (i) Ils comportent des positions réactives propices à leur modification en vue d'introduire des sites de complexation (Figure 8).
- (ii) Ils possèdent une cavité polyaromatique pouvant inclure des invités et interagir avec eux *via* des interactions π .
- (iii) Ils possèdent un grand espace conformationnel et peuvent donc s'adapter à des invités de formes et de tailles variées.

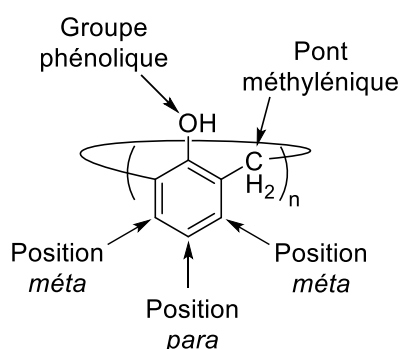


Figure 8. Positions réactives pouvant être exploitées pour la modification des calixarènes.

La synthèse de récepteurs sophistiqués à partir de calixarènes nécessite toutefois la possibilité de les fonctionnaliser sélectivement pour introduire différents groupements apportant les propriétés désirées pour les récepteurs ciblés (*e.g.* affinité envers certains invités, hydrosolubilité, activité photophysique, bras d'accroche sur surface, *etc.*). Il n'est cependant pas évident de fonctionnaliser de tels macrocycles oligomériques sélectivement en raison de la présence de plusieurs fonctions identiques. Ainsi, une réaction de fonctionnalisation de calix[n]arènes telle qu'une simple alkylation des groupes phénoliques peut mener à la formation de 5, 12 ou même 28 produits différents pour $n = 4, 6$ ou 8 , respectivement (Figure 9). Ceci est sans compter les éventuels problèmes de stéréosélectivité pouvant être rencontré lors de la synthèse de produits chiraux ou d'atropoisomères. Pour obtenir un produit désiré parmi les potentiels produits de fonctionnalisation, il faut être capable de contrôler la régiosélectivité, la chimiosélectivité, la stéréosélectivité et, en plus, ce que l'on a nommé au sein du laboratoire l'« itérosélectivité ». Nous avons défini l'itérosélectivité comme étant la sélectivité qui gouverne le nombre de transformations chimiques répétées. Ce terme a été proposé en raison de l'absence de nom pour un tel type de sélectivité concernant le nombre d'itération dans les processus itératifs en chimie. En effet, la fonctionnalisation des oligomères cycliques tels que les calixarènes passe par la formation de produits mono-, di-, tri-fonctionnalisés, et ainsi de suite de manière itérative.

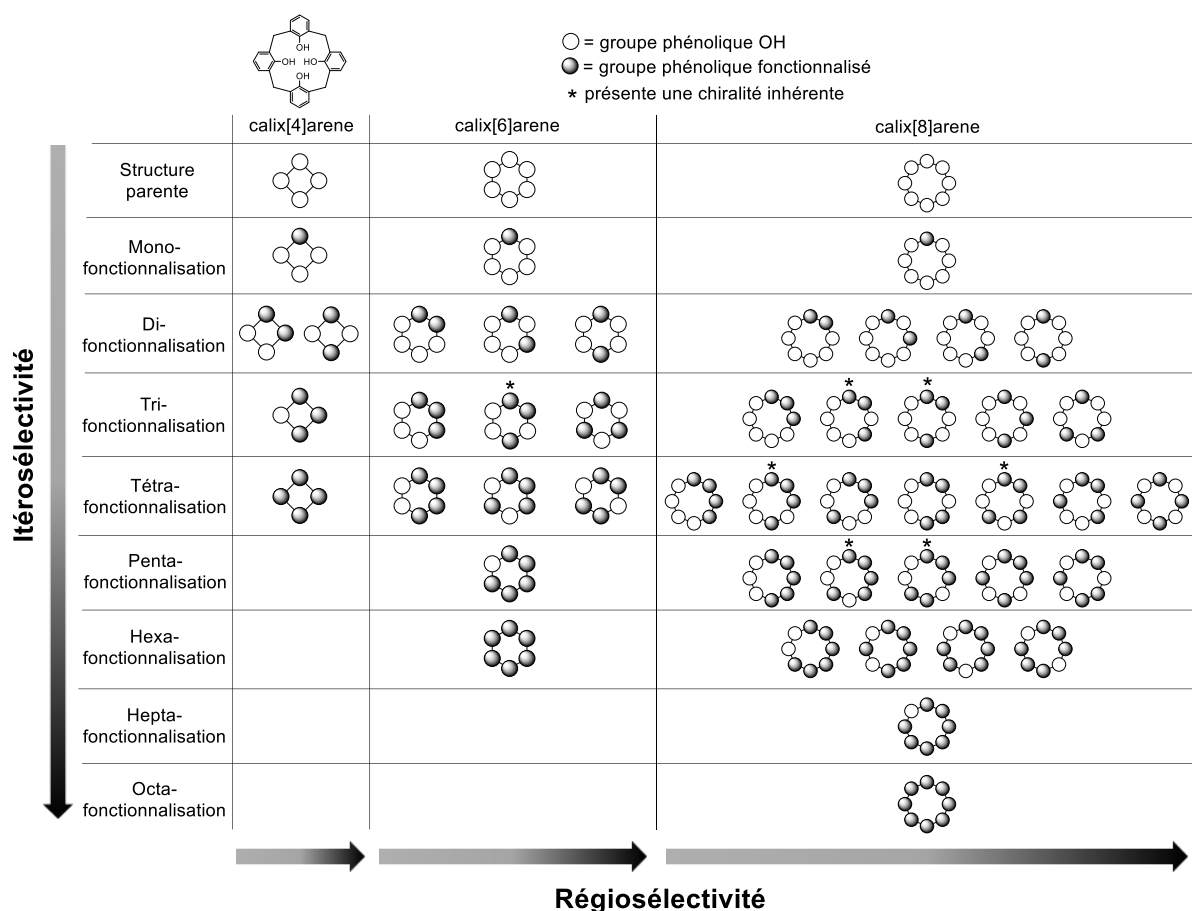


Figure 9. Produits possibles suite à une homo-fonctionnalisation de calix[4,6,8]arènes et emphase sur la régio- et l'itérosélectivité.

Fort heureusement, les calixarènes ont été étudiés pendant quelques décennies à travers le monde menant au développement de diverses voies de fonctionnalisation sélective. La plupart ne résultent cependant que d'un screening des conditions de réactions jusqu'à obtenir le produit désiré majoritairement. Nous pouvons par exemple citer les travaux de Shinkai *et al.* ainsi que de Mendoza *et al.* sur la méthylation du *p*-*t*Bu-calix[6]arène.^{13,14} Certaines voies de fonctionnalisation rationnelles ont toutefois également été décrites permettant ainsi de faciliter le développement de nouveaux récepteurs sans avoir à repasser par les fastidieuses étapes de screening des conditions réactionnelles.

Le développement de voies de fonctionnalisation sélective rationnelles de calixarènes est une des thématiques de recherche au sein du Laboratoire de Chimie Organique (LCO) de l'Université libre de Bruxelles (ULB). C'est également l'axe principal de mes travaux de thèse qui seront décrits dans la suite de ce manuscrit. Il nous a été donné l'occasion de rédiger une revue sur les voies de fonctionnalisation rationnelles de calixarènes décrites dans la littérature et cette revue sera exploitée ci-dessous pour donner l'état de l'art dans ce domaine.¹⁵ Il est à noter que la section 5.1 de cette revue décrit des résultats obtenus au cours de cette thèse, résultats qui seront décrits plus en détail dans le Chapitre II du présent manuscrit.

¹³ H. Otsuka, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1542-1547.

¹⁴ R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Casnati, M. Freriks, A. Pochini, F. Uguzzoli, R. Ungaro, P. M. Nieto, M. Carramolino, F. Cuevas, P. Prados, J. de Mendoza, *Synthesis* **1993**, 380-386.

¹⁵ R. Lavendomme, S. Zahim, G. De Leener, A. Inthasot, A. Mattiuzzi, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 710-722.

Rational Strategies for the Selective Functionalization of Calixarenes

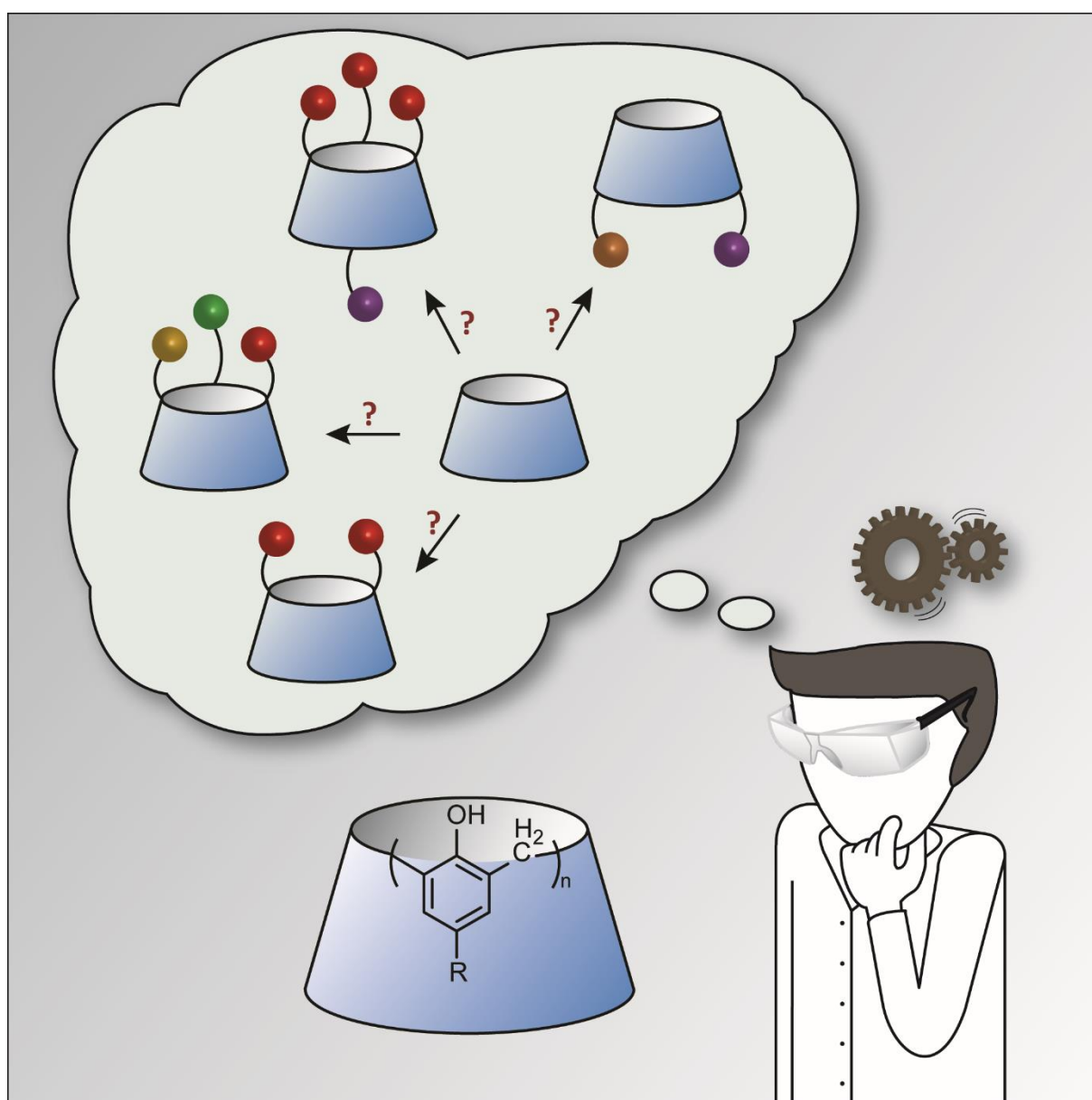
Roy Lavendomme,^{[a],[b]} Sara Zahim,^[a] Gaël De Leener,^{[a],[c]} Alex Inthasot,^{[a],[b],[c]} Alice Mattiuzzi,^[a] Michel Luhmer,^[b] Olivia Reinaud,^[c] and Ivan Jabin*.^[a]

Asian Journal of Organic Chemistry **2015**, *4*, 710-722.

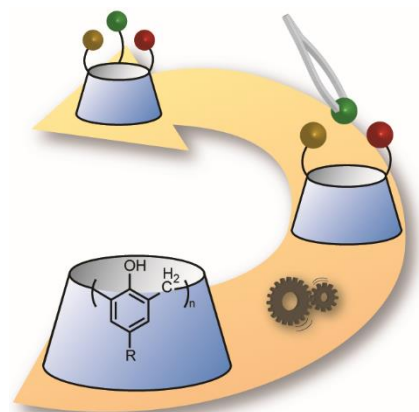
[a] Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium. E-mail: ijabin@ulb.ac.be

[b] Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/08, B-1050 Brussels, Belgium.

[c] Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 8601, 45 rue des Saints Pères, 75006 Paris, France



Abstract: Calixarenes are widely used as molecular platforms in supramolecular chemistry. Their efficient modification is key for appending functional moieties such as binding, sensing, chiral or hydrophilic subunits. Due to the presence of multiple identical functional groups, selective functionalization of such macrocyclic compounds is highly challenging. Indeed, the control of the chemo-, regio-, stereo- as well as iteroselectivity is required. This review describes rational methodologies leading to a high degree of regio- and/or iteroselectivity and classify them into specific strategies. Many of these strategies are conceptually very general and hopefully will be a source of inspiration for developing selective methodologies for other macrocyclic platforms.



1. Introduction

Calix[n]arenes are well-known macrocyclic oligomers composed of n phenol units.^[1] In the cone conformation, for which a small and a large rim are defined, they present a concave cavity that can accommodate neutral or charged species. Similarly to other cavitands, these compounds are largely used as molecular platforms for the design of sensors,^[2] catalysts,^[3] multivalent systems,^[4] biomimetic receptors,^[5] etc. For this, functional moieties such as binding, sensing, chiral or hydrophilic subunits have to be introduced on the precursor calixarenes **1.1-1.8** (Figure 1). High selectivity is crucial for such functionalization reactions of calixarenes since numerous isomers can otherwise be formed and their separation by traditional techniques may be precluded. Obviously, selective modification of polyfunctional platforms is highly challenging due to presence of multiple identical functional groups which may all react during functionalization reactions. Thus, in addition to the control of the classical chemo-, regio-, and stereoselectivity, the reaction of a definite number of identical functional groups is a key issue that must be solved. We recently proposed to name “iteroselectivity” such a selectivity that concerns the formation of products (i.e. iteromers) differing by the number of repeating chemical transformations they underwent.^[6] The conformational flexibility of calixarenes also needs to be mastered as, otherwise, multiple atropisomers can be formed or because a reduced reactivity can be observed when a functional group is buried into a cavity. Numbers of methodologies for the modification of calixarenes were already described in several books or reviews.^{[1],[7]} Here, we focus on rational methodologies leading to a high degree of regio- and/or iteroselectivity and classify them into specific strategies. Each strategy is illustrated by leading examples for which rationale of the factors governing the selectivity has been proposed. Most of them were reported in the last decade, showing how the selective modification of calixarenes is an active research field, and concern the functionalization of the small rim. Due to their intrinsic high reactivity, the phenol groups are indeed the target of most reactions. Furthermore, selective functionalization at the large rim is generally obtained by transferring the selective functionalization previously achieved at the small rim. Quite recently however, strategies aiming at the direct selective functionalization of the large rim were described. Hopefully, this review will be a source of inspiration for chemists desiring to achieve selective functionalization of complex substrates.

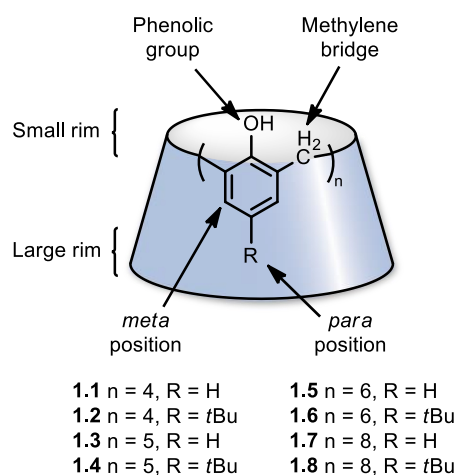


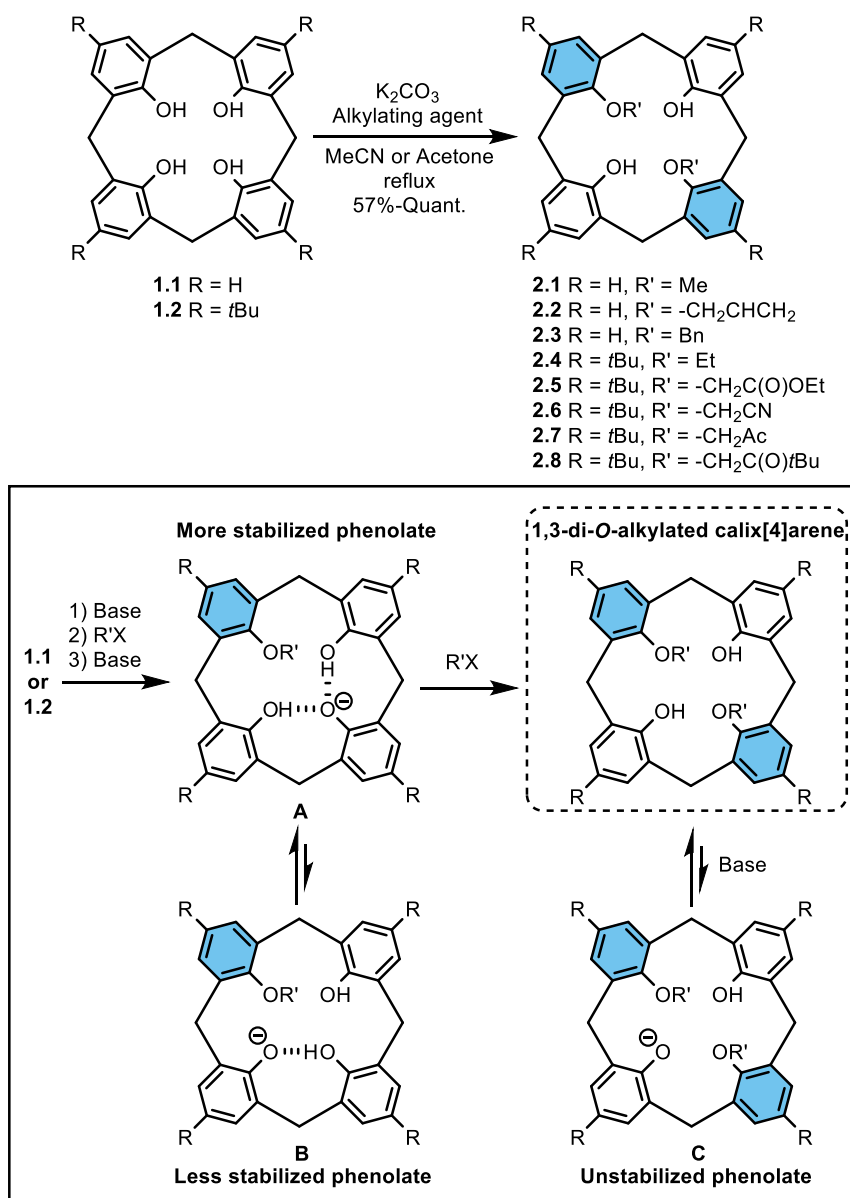
Figure 1. Structure of parent calix[n]arenes schematized in the cone conformation. Positions that can be modified are indicated by arrows.

2. Functionalization inducing a reactivity drop

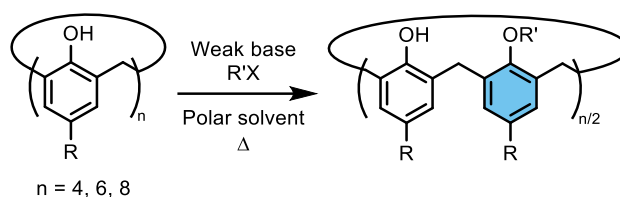
2.1. Decrease of acidity of remaining phenolic groups

Historically, it is one of the first strategies that was used for the selective functionalization of calixarenes. In 1989, McKerverey's and Reinhoudt's groups described a general and efficient methodology for the atropo-, itero- and regioselective 1,3-di-*O*-alkylation of the parent calix[4]arenes **1.1** and **1.2** using a weak base (Scheme 1, top).^[8] Steric hindrance induced by the introduction of the first alkyl group obviously plays a role in such a remarkable regio- and iteroselectivity. However, it is best explained by the thermodynamic control on the formation of the second phenolate intermediate. Indeed, once the first alkyl group is introduced, deprotonation preferentially occurs in distal position, leading to phenolate **A** that is better stabilized than phenolate **B** thanks to two intramolecular H-bonding interactions (Scheme 1, bottom). Reaction of intermediate **A** with a second equivalent of alkylating reagent then yields the diametrically substituted product (i.e. **2.1-2.8**). Lastly, the iteroselectivity stems from the lower acidity of the phenol moieties remaining in the 1,3-di-*O*-alkylated product. Indeed, further deprotonation would yield phenolate **C** that cannot be stabilized by H-bonding interactions (Scheme 1, bottom). This rationale of the selectivity was confirmed by acidity measurements reported by Shinkai's group.^[9] Note that the selectivity was also rationalized by a template effect when chelating groups such as oligo(ethylene oxide) bridges were introduced on calix[4]arenes.^[9b] This methodology opened access to a large variety of calix[4]arenes alternately di-*O*-alkylated and di-*O*-acylated.^[7a] While the methodology was described with a wide variety of alkylating and acylating agents, as well as different bases (e.g. Na₂CO₃, Et₃N, etc.) and/or solvents (DMF, CH₂Cl₂, THF, etc.), the prevalent conditions remain K₂CO₃ in refluxing MeCN. This approach was also extended to larger oligomers, with a lower selectivity however, due to their higher flexibility and the increased number of phenol units that can stabilize the phenolate intermediates in various positions. Nevertheless, when applied to *p-t*Bu-calix[6 and 8]arenes **1.6** and **1.8**, some selectivity for the compounds alkylated in alternate position was observed, allowing the synthesis of 1,3,5-tris- and 1,3,5,7-tetra-*O*-alkylated calixarenes, respectively.^[10] Extensive studies on *p-t*Bu-calix[6 and 8]arenes gave guidelines for this so-called selective "alternate alkylation": i) the use of a weak base (e.g. 0.5-2 equiv. of K₂CO₃ or 1-2 equiv. of CsF per ArOH) is recommended for best results,^[10a-e,g,i] ii) the base counter-ion does not play a significant role in this selective process,^[10c,e] iii) stronger bases (e.g. BaO,

$\text{Ba}(\text{OH})_2$, NaH , KH , Cs_2CO_3) should be avoided^[10b,e] even though it might lead in some cases^[10i] to “*alternate alkylation*”, iv) the use of polar solvents (e.g. MeCN, THF/DMF, acetone) is preferential,^[10a-e,i] v) higher selectivity is achieved with alkylating agents of increasing size (e.g. $\text{BnBr} > \text{MeI}$)^[10d,e] and vi) highly reactive alkylating agents (e.g. *p*- $\text{NO}_2\text{-BnBr}$) should be used, as well as the base, in lower quantities to avoid per-alkylation.^[10c,e] This strategy notably gave access to the 1,3,5-tris-*O*-methyl-*p*-*t*Bu-calix[6]arene **2.17** (*vide infra*), which is a key compound in the chemistry of calix[6]arenes. All in all, the use of a weak base and an alkylating agent in a polar solvent can be considered as a quite general method for the alkylation of calix[4, 6 or 8]arenes on alternate phenol units (Scheme 2).



Scheme 1. Top: highly selective 1,3-di-*O*-alkylation of calix[4]arenes. Bottom: rationale of the selectivity through H-bonding stabilization of the phenolate anion.



Scheme 2. A general method for the alkylation of calix[4, 6 or 8]arenes on alternate phenol units.

2.2. Decrease of reactivity induced by steric hindrance

Parent calixarenes have a high conformational flexibility originating from the rotation of their phenol units around the methylene bridges. Therefore, an absence of reactivity due to steric hindrance can only be effective if the calixarene is stabilized in a conformation where a bulky group shields the reactive function. As a representative example, the itereoselective synthesis of calixarenes (**2.11-2.16**) through mono-carbamate of 1,3-di-*O*-alkylated calix[4]arenes (**2.1, 2.9, 2.10**) was rationalized by a steric shielding effect (Scheme 3).^[11] An X-ray analysis shows that introduction of a bulky acylcarbamate group at the small rim results in an H-bond stabilized cone conformation where the remaining phenol moiety is completely shielded (Figure 2). According to the authors, this selective functionalization only works on 1,3-di-*O*-alkylated calix[4]arenes. Nevertheless, this procedure provides an easy access to mono-carbamate calix[4]arenes and is useful, for example, for the synthesis of chiral calix[4]arenes.^[12]

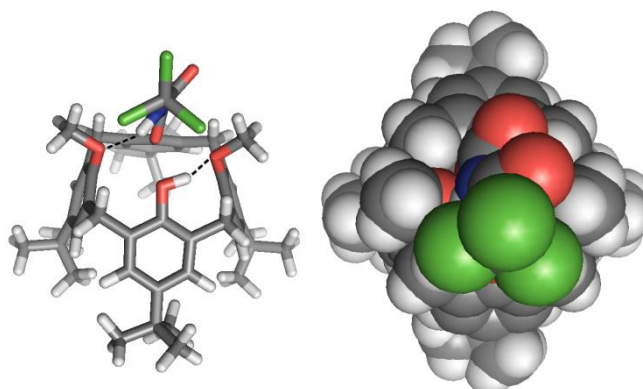
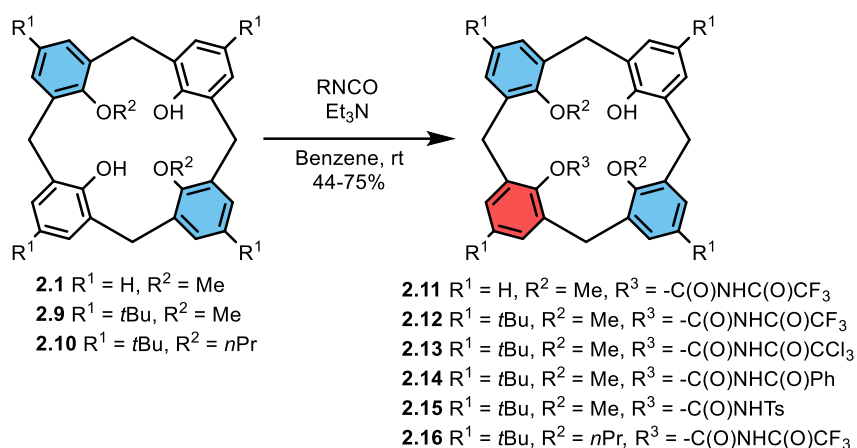
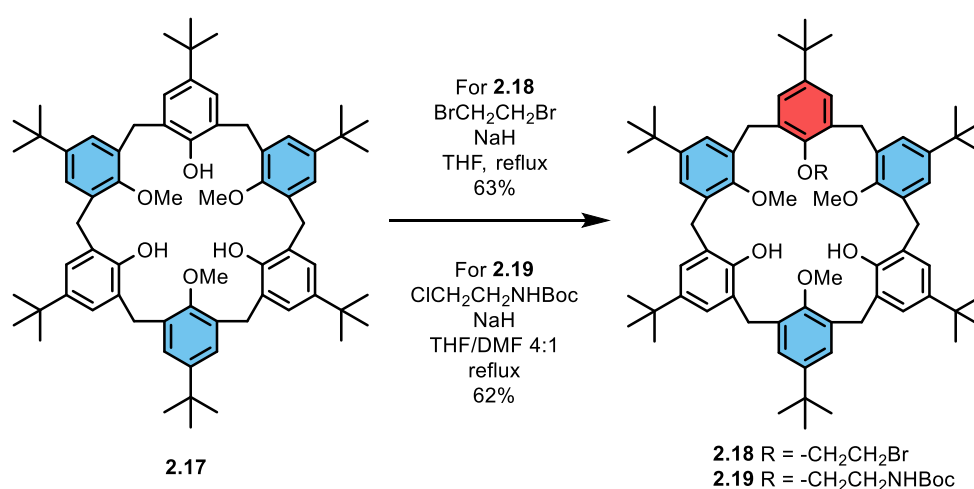


Figure 2. Crystal structure of calixarene **2.11** showing the steric hindrance at the level of the phenolic group. Left: side view in stick representation. Right: top view in space-filling representation. H-bonds are indicated by dashed lines.

This strategy cannot be easily applied to higher oligomers such as calix[6]arenes, mainly because of their higher conformational flexibility. Interesting examples were however reported for the selective mono-alkylation of the 1,3,5-tris-*O*-methylated derivative **2.17** (Scheme 4).^[13] Careful monitoring of the reaction of this derivative in the presence of excess of base (NaH) and electrophile (1,2-dibromoethane or ClCH₂CH₂NHBoc), showed that the mono-*O*-alkylated products **2.18** and **2.19** could be accumulated and isolated in 63% and 62% yields respectively (79% and 75% yields based on the conversion of starting material). In both cases, the first alkylation reaction decreases the reactivity of the two remaining phenol groups, which can be attributed to steric crowding as above described for calix[4]arene derivatives. In strong contrast, with chloromethylimidazole as electrophile, only the per-*O*-alkylated compound could be isolated.^[14] This difference of reactivity was rationalized by the fact that, due to its basic character, the first covalently bound imidazole group intramolecularly activates the next phenol moieties towards electrophiles.



Scheme 3. Selective mono-carbamate of 1,3-di-*O*-alkylated calix[4]arenes.

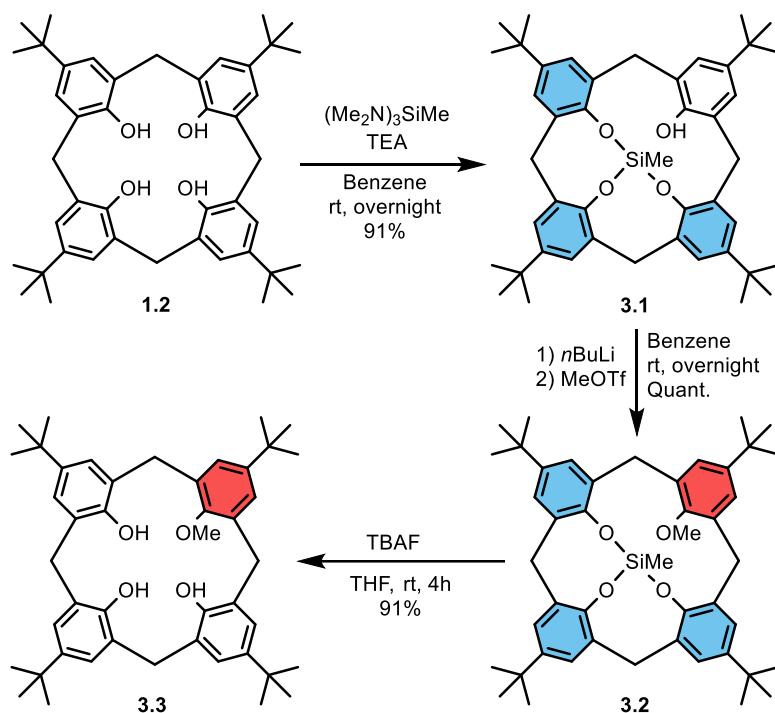


Scheme 4. Selective mono-*O*-alkylation of **2.17**.

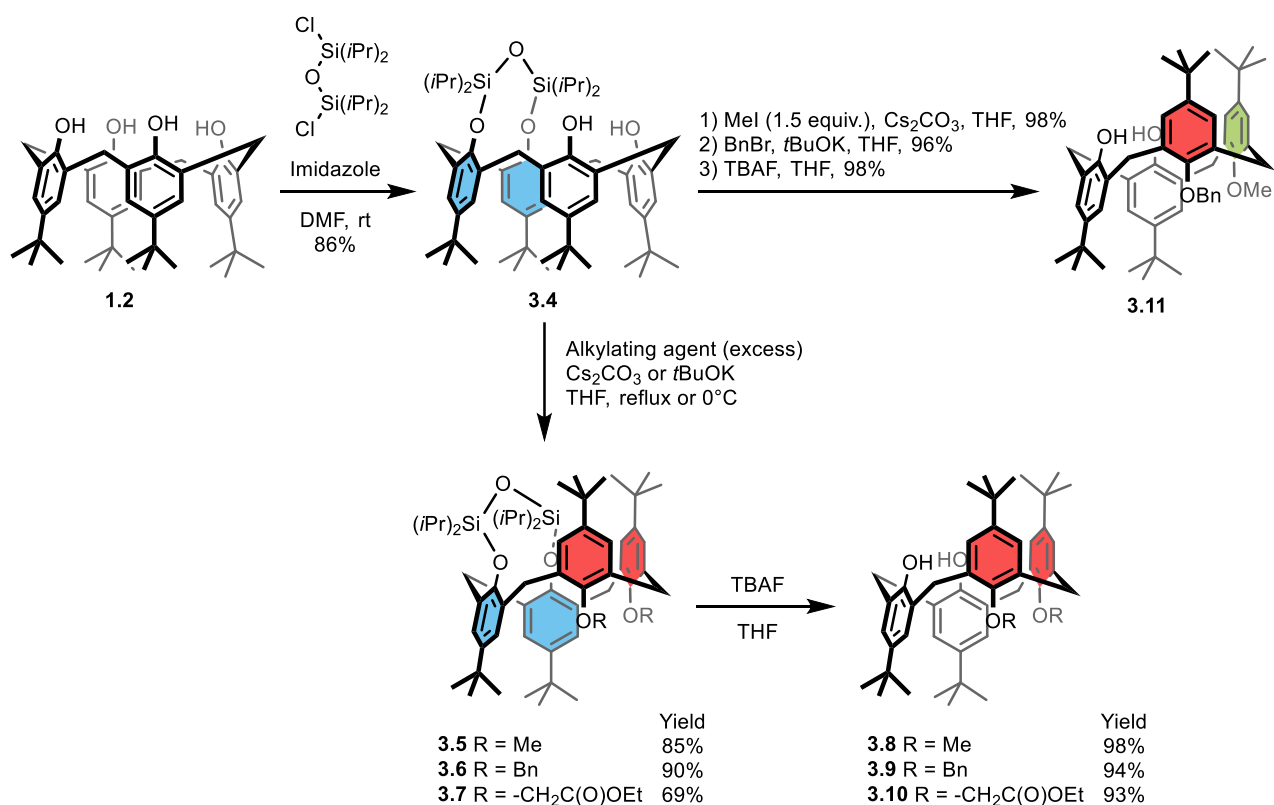
3. Bridging protection of the small rim

3.1. Covalent strategy

The synthesis and study of calixarenes displaying single or multiple bridges either on the small rim or the large rim is a topic already well covered by previous reviews and books.^{[7a],[15]} In most cases, the bridges were introduced with a low degree of selectivity and in the aim of freezing the calixarene in a particular conformation. Here, we will focus on leading examples of bridging reactions that have been used as a rational tool for the selective functionalization of calixarenes. In 1994, Lattman's group developed an efficient methodology for the mono-*O*-alkylation of *p*-*t*Bu-calix[4]arene **1.2** that involves the iteroselective protection of three phenolic groups with tris(dimethylamino)methylsilane as the key step (Scheme 5).^[16] The resulting triply bridged silyl ether intermediate **3.1** was produced in high yield thanks to a high complementarity in terms of size and geometry between the two reacting partners. Subsequent methylation of the residual phenolic group (quantitative yield) and removal of the protecting silyl triether bridge of **3.2** with tetrabutylammonium fluoride (TBAF) led to the mono-*O*-methylated *p*-*t*Bu-calix[4]arene **3.3** (overall yield of 83%). Although this sequence of reactions validated the bridging strategy, it was only applied to a mono-*O*-methylation.



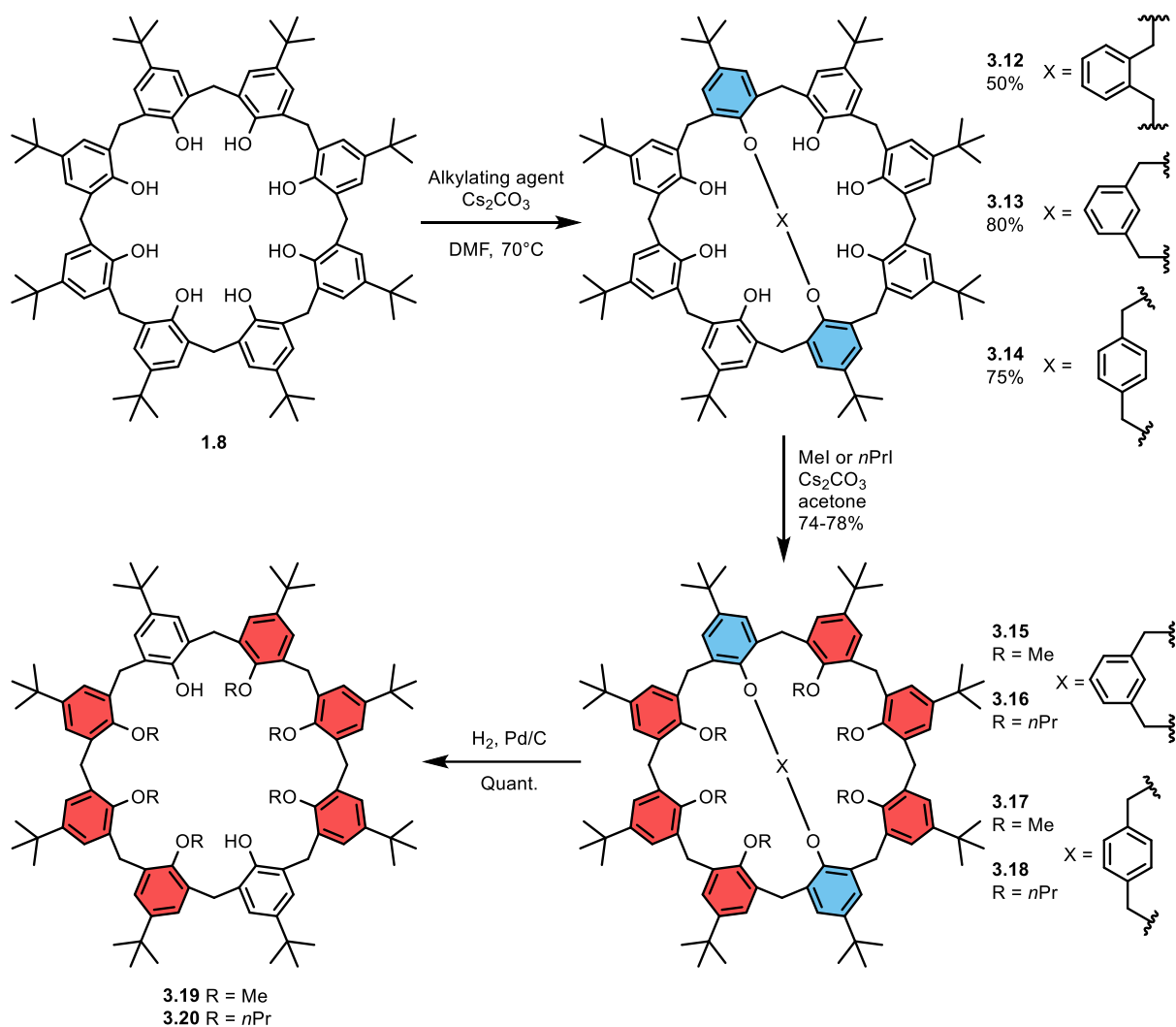
Scheme 5. Mono-*O*-methylation of *p*-*t*Bu-calix[4]arene **1.2** through iterative bridging protection of three phenolic groups.



Scheme 6. Selective 1,2-di-*O*-alkylation of *p*-*t*Bu-calix[4]arene **1.2** through 1,2-di-*O*-protection with a disiloxane bridge. Chiral product **3.11** is obtained as a racemic mixture.

An extension of this methodology was developed by Narumi and Miyano's groups who described in 2002 the itero-, atropo- and regioselective 1,2-di-*O*-alkylation of *p*-*t*Bu-calix[4]arene **1.2** using a disiloxane bridge as protecting group (Scheme 6).^[17] The bridged calixarene **3.4** was produced in high yield and this compound constitutes a key intermediate for the synthesis of 1,2-di-*O*-alkylated calix[4]arenes (e.g. **3.8-3.10**), which are usually difficult to obtain from direct alkylation of parent compound **1.2**. Interestingly, the methodology was also extended successfully to the 1,2-di-*O*-alkylation of *p*-*t*Bu-thiacalix[4]arene. Finally, the usefulness of this bridging strategy was illustrated by the synthesis of the 1,2'-di-*O*-alkylated calix[4]arene **3.11** in high yield through two successive mono-*O*-alkylation reactions.

In 2002, Neri's group described a remarkable regio- and iteroselective 1,5-di-*O*-protection of *p*-*t*Bu-calix[8]arene **1.8** with *ortho*-, *meta*- and *para*-xylylene bridges (Scheme 7).^[18] Further per-*O*-alkylation of the remaining phenolic moieties and removal of the bridge by hydrogenolysis afforded the 1,2,3,5,6,7-hexa-*O*-alkylated compounds **3.19** and **3.20** in good overall yields. The two residual 1,5-phenolic moieties were notably used for the selective modification of the large rim (*vide infra*, section 4) or the introduction of quinone moieties.



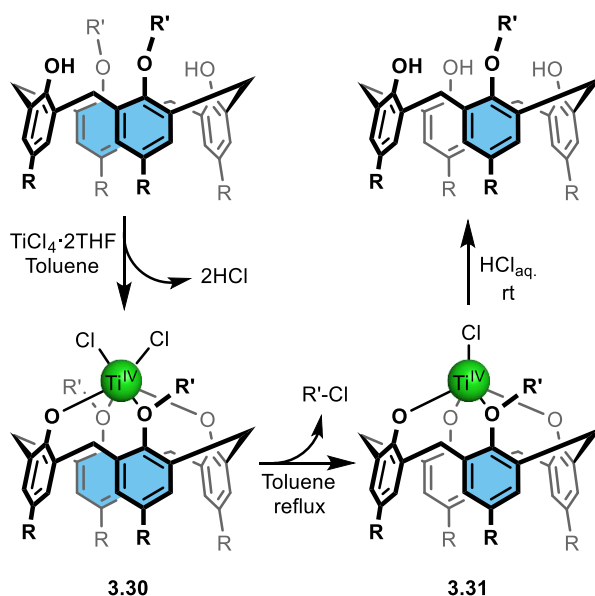
Scheme 7. Selective 1,2,3,5,6,7-hexa-*O*-alkylation of *p*-*t*Bu-calix[8]arene **1.8** through 1,5-di-*O*-protection with xylylene bridges.

3.2. Coordination to metal ions

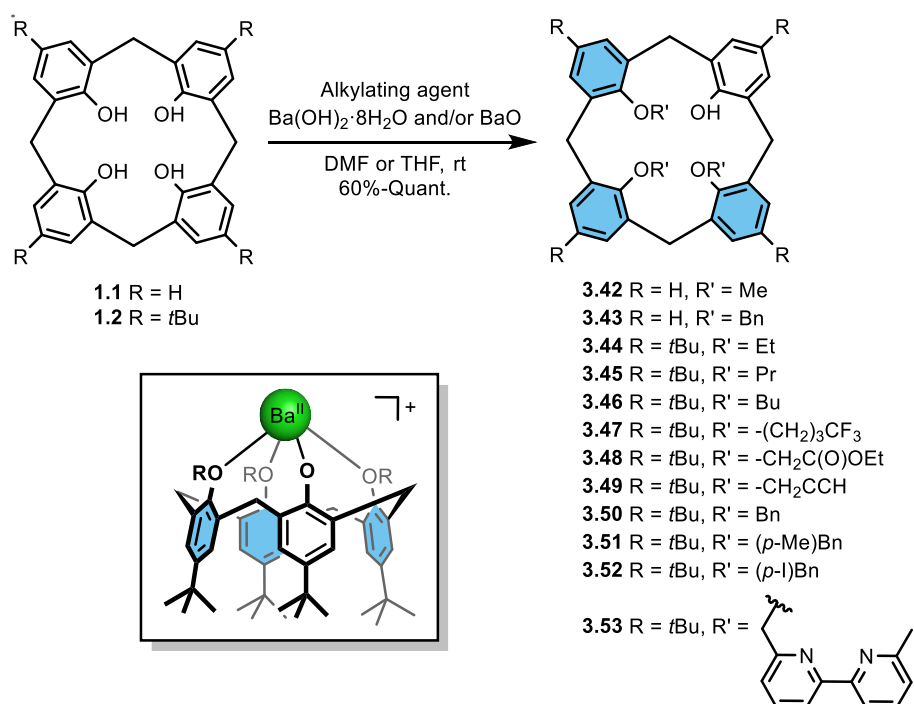
As seen in Section 2.1, 1,3-di-*O*-alkylated *p*-*t*Bu-calix[4]arenes can be efficiently obtained through direct alkylation of the parent calix[4]arenes. Except in some cases,^[19d] a moderate degree of iteroselectivity is observed when such a strategy is applied to the synthesis of mono-*O*-alkylated *p*-*t*Bu-calix[4]arenes.^[19] However, easy access to these mono-*O*-alkylated compounds was developed through iteroselective mono-dealkylation of di-*O*-alkylated calix[4]arenes by Lewis acids such as TiCl₄ or AlCl₃. Early work by Floriani's group showed that TiCl₄ can be used for the efficient synthesis of the mono-*O*-methylated *p*-*t*Bu-calix[4]arene **3.32** starting from the 1,3-di-*O*-methylated analogue **2.9** (Scheme 8).^[20] In 2010, Bonnamour's group showed that this mono-dealkylation could be extended to calix[4]arenes bearing various functional groups (**3.21-3.29**), to yield mono-functionalized compounds **3.33-3.41** in good yields (Scheme 8).^[21] Interestingly, they investigated by NMR and mass spectroscopy this Lewis acid-assisted reaction leading to the selective cleavage of a single ether bond. They clearly evidenced that the reaction involves the formation of two successive titania intermediates, **3.30** and **3.31**. Hence, a possible explanation for the selective mono-dealkylation process may rely on the relative reactivity of these Ti complexes: complex **3.30** displays a Ti(IV) ion, which is coordinated to two opposite phenolate groups, two chloride anions and two ancillary aryloxy ligands. These latter are thus activated by the Lewis acid for the attack of a chloride ion which proceeds cleanly upon heating in toluene, leading iteroselectively to the mono-dealkylated complex **3.31**. In complex **3.31**, the Ti ion is coordinated to three basic phenolate groups (instead of two in **3.30**) lowering its Lewis acidity, which decreases the reactivity of the remaining alkoxy group. Another explanation may rely on the relative geometry of the complexes: whereas nucleophilic attack by the chloride ion may well proceed intramolecularly in complex **3.30**, this seems precluded in complex **3.31** in view of the axial position of the remaining chloride ion, which moves it away from the electrophilic center. A partial or complete dealkylation of the complex **3.31** was however observed with substrates presenting alkoxy groups activated by electron withdrawing substituents (e.g. -OCH₂COOR, -OCH₂Ar), somewhat limiting the scope of the method. It is noteworthy that this methodology was also applied by Kalchenko's group with AlCl₃ in place of TiCl₄.^[22] Again, iteroselective mono-dealkylation of 1,2-di-*O*-alkylated *p*-*t*Bu-calix[4]arenes was achieved in good yields (63-75%).

In 1983, Gutsche's group showed that the iteroselective tris-*O*-methylation of calix[4]arene **1.1** with Me₂SO₄ can be achieved with Ba(OH)₂·8H₂O/BaO as the base. Under these conditions, the tris-*O*-methylated calix[4]arene **3.42** was isolated in 60% yield (Scheme 9).^[23] Since then, this methodology has been largely exploited and constitutes, up to now, the best way for the synthesis of tris-*O*-alkylated calix[4]arenes. It was notably extended to *p*-*t*Bu-calix[4]arene **1.2** and various alkylating agents, affording tris-*O*-alkylated calix[4]arenes (**3.43-3.53**) in good to excellent yields.^[24] It was proposed that this selectivity arises from the formation of a stable barium complex displaying a strong Ba²⁺-phenolate interaction that decreases the reactivity of the last phenolate group (inset Scheme 9).^[24a]

Starting material	Product (yield)
3.29 R = <i>t</i> Bu, R' = Me	3.32 (89%)
3.21 R = <i>t</i> Bu, R' = <i>n</i> Bu	3.33 (77%)
3.22 R = <i>t</i> Bu, R' = -CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3.34 (57%)
3.23 R = H, R' = -CH ₂ CN	3.35 (53%)
3.24 R = <i>t</i> Bu, R' = -CH ₂ CN	3.36 (58%)
3.25 R = <i>t</i> Bu, R' = -(CH ₂) ₃ CN	3.37 (60%)
3.26 R = <i>t</i> Bu, R' = -(CH ₂) ₄ Br	3.38 (85%)
3.27 R = <i>t</i> Bu, R' = -(CH ₂) ₃ OH	3.39 (70%)
3.28 R = <i>t</i> Bu, R' = -(CH ₂) ₂ CCH	3.40 (78%)
3.29 R = <i>t</i> Bu, R' = -(CH ₂) ₃ C(O)OEt	3.41 (75%)

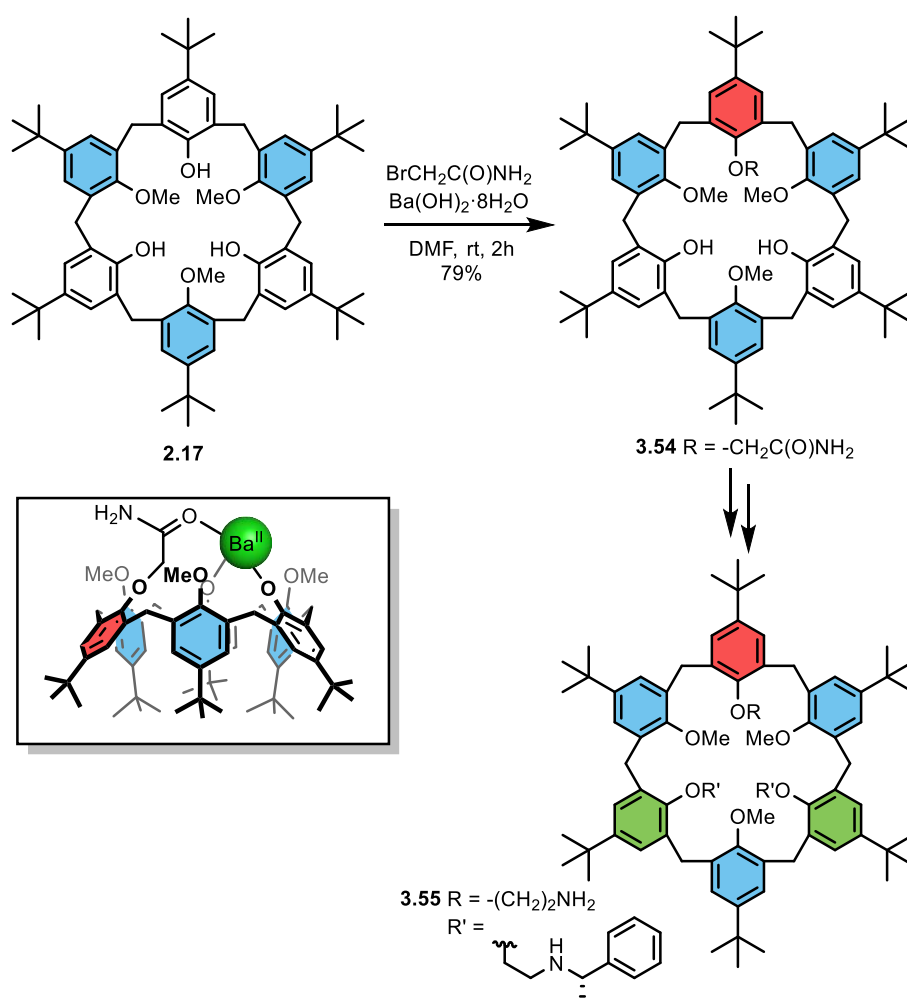


Scheme 8. Iteroselective mono-dealkylation of 1,3-di-*O*-alkylated calix[4]arenes.



Scheme 9. Iteroselective synthesis of tris-*O*-alkylated calix[4]arenes **3.42-3.53**. Inset: stable barium complex invoked for the rationale of the iteroselectivity.

In 2005, some of us used a similar approach for the iteroselective mono-*O*-alkylation of a calix[6]arene.^[25] Treatment of 1,3,5-tris-*O*-methyl-*p*-*t*Bu-calix[6]arene **2.17** with bromoacetamide in presence of Ba(OH)₂·8H₂O at room temperature yielded *p*-*t*Bu-calix[6]arene-mono-amide **3.54** in 79% yield (taking into account the 76% conversion of starting material) (Scheme 10). The iteroselectivity was rationalized by the formation of an intermediate neutral and stable barium complex which was isolated and characterized by NMR spectroscopy (inset Scheme 10). Again, the strong complexation of the barium ion induces a reduced reactivity of the remaining phenolate groups making the second alkylation slower. Calix[6]arene-mono-amide **3.54** constitutes an interesting functionalized building-block for the elaboration of sophisticated receptors. Its potential was illustrated by the synthesis of an optically pure poly-amino calix[6]arene-based receptor **3.55** belonging to a family of receptors studied for their chiral recognition properties toward neutral guests.

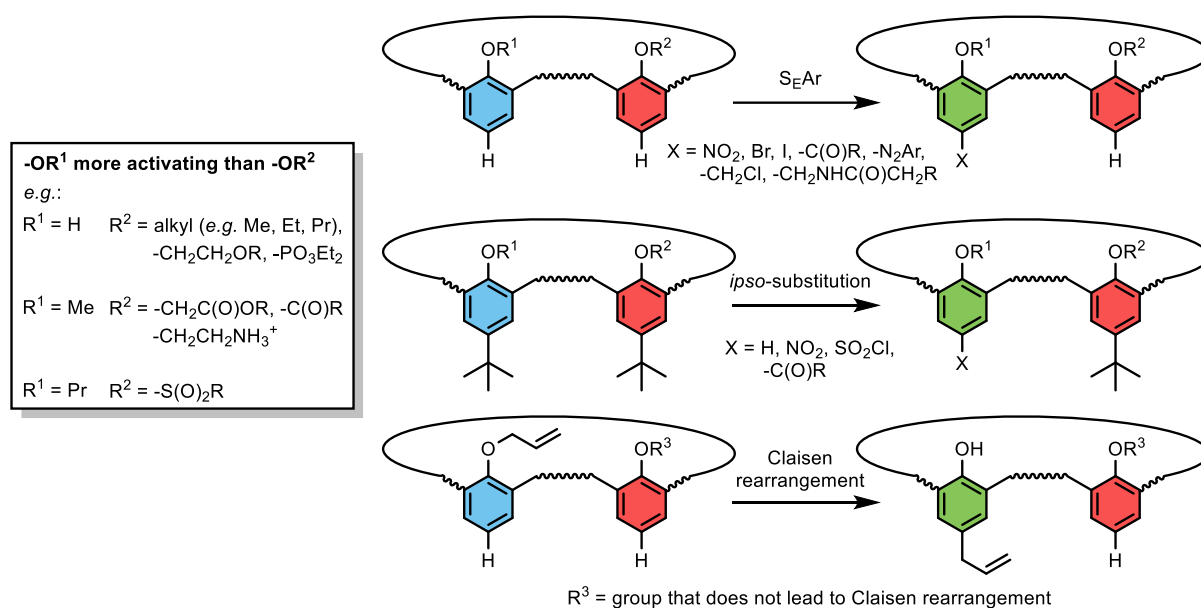


Scheme 10. Iteroselective synthesis of *p*-*t*Bu-calix[6]arene-mono-amide **3.54** and application to the synthesis of chiral receptor **3.55**. Inset: isolated barium complex that rationalizes the iteroselectivity.

4. Remote control of the large rim functionalization by the small rim substitution pattern

Few methods are available for the direct selective functionalization of the calixarene large rim. However, as shown by Gutsche's and Reinhoudt's group in the eighties, it is possible to transfer the functionalization pattern of the small rim to the large rim.^{[8b],[26a]} Indeed, it is well known that the

reactivity for electrophilic aromatic substitutions (S_{EAr} or *ipso*-substitution in the case of *p*-*t*Bu-calixarenes) is affected by the substituents already present on the aromatic ring. Therefore, the reactivity of each aromatic unit of a calixarene depends on the activating or deactivating property of the group introduced at the small rim. Moreover, the Claisen rearrangement may also be used for selective modification of the large rim when allyl groups have previously been introduced on the small rim.^{[8b],[26a,b]} This general strategy of large rim functionalization has been widely applied on various calix[4, 6 and 8]arenes over the past decades. Typical functional groups that were used in this context are detailed in Scheme 11.^{[18],[26]} One limit to this strategy is that a poor discrimination between the various aromatic moieties is generally observed in the case of strong reactants such as SO_3 . With the milder $HOSO_2Cl$ reactant however, excellent selectivity was obtained, even for the *ipso*-reaction.^[26k]



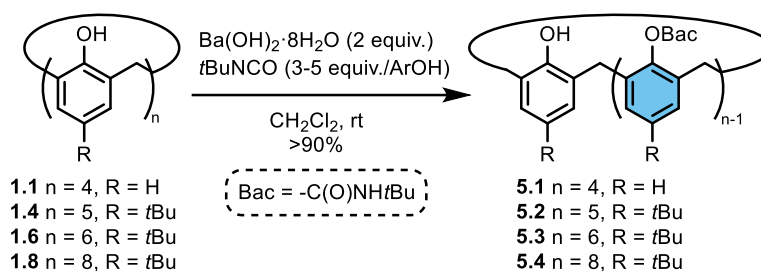
Scheme 11. Selective functionalization of the large rim through a transfer of the small rim functionalization pattern.

5. Selectivity induced by intramolecular group participation

5.1. At the small rim

In 2014, we described that the reaction of calixarenes (**1.1**, **1.4**, **1.6** and **1.8**) with *tert*-butylisocyanate (*t*BuNCO) under basic conditions leads to the carbamation of all but one phenol, giving products **5.1-5.4** in high yields (Scheme 12, Bac: *N-tert*-butylaminocarbonyl).^[6] The remarkable iteroselectivity of this so-called “all-but-one” methodology was rationalized by an internal proton assisted mechanism, which was supported by the results of complementary experiments (Figure 3). Indeed, with such a mechanism, the last phenolate remains unreacted in absence of a nearby phenol to assist the reaction with *t*BuNCO. The use of an inorganic base in an apolar solvent is essential to successfully achieve the “all-but-one” iteroselective carbamation because these conditions limit the possibility of an external proton donor to assist the addition reaction. This very simple one-step procedure was found to be a general tool for the iteroselective functionalization of calixarenes. Indeed, when extended to various *O*-substituted calixarenes, in all cases, the methodology afforded compounds with a single leftover phenol moiety in high yields (>90%). Besides, the “all-but-one” methodology gives an easy access to inherently chiral calixarenes if applied on calixarenes appropriately functionalized such as 1,2,3,5-tetra-*O*-alkylated calix[6]arenes (e.g. compound **3.54**). The high potential of this general methodology

was also illustrated by the fact that the Bac group can be used as a protecting group. This allows a general access to mono-functionalized calixarenes through a sequence consisting of “all-but-one” protection/functionalization/deprotection. As a representative example, the mono-functionalized calix[6]arene **5.7** was obtained in very high global yield (86%) from **2.17** (Scheme 13).



Scheme 12. “All-but-one” iteroselective carbamatation of calix[4,5,6,8]arenes.

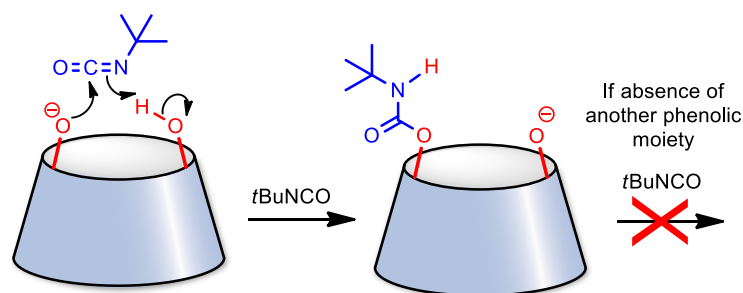
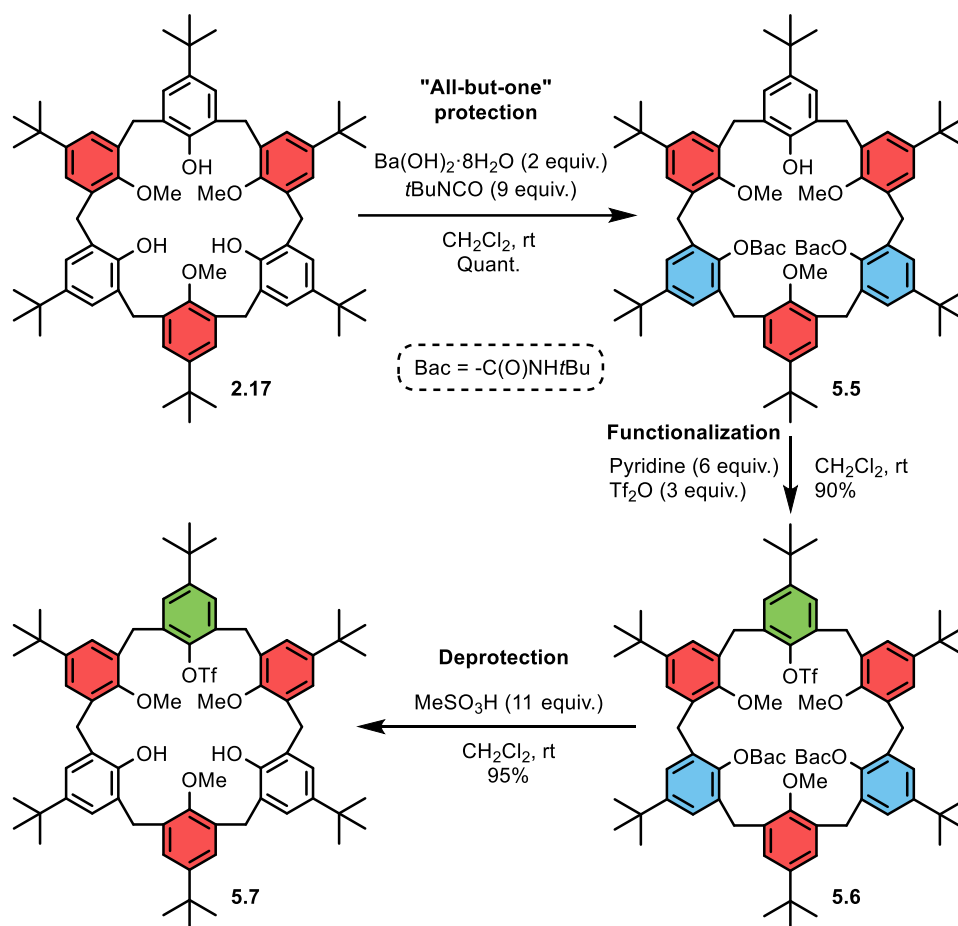


Figure 3. Mechanism of the reaction between calixarenes and $t\text{BuNCO}$ leading to the “all-but-one” iteroselective carbamatation.

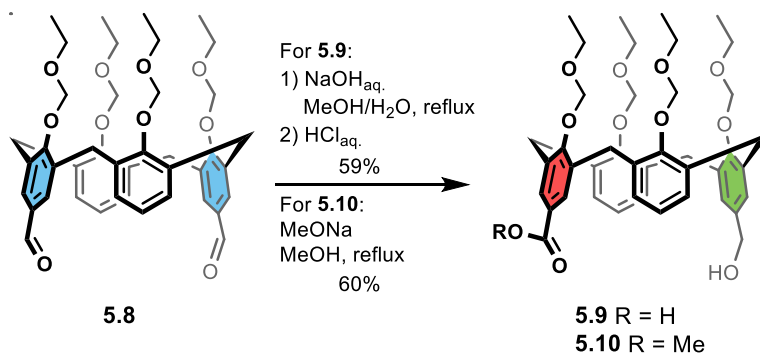
5.2. At the large rim

In 2012, Di Stefano’s group reported a highly efficient and selective intramolecular Cannizzaro disproportionation between the 1,3-distal formyl groups of the calix[4]arene **5.8** (Scheme 14).^[27] Depending on the reaction conditions, either disproportionation products **5.9** or **5.10** could be obtained in good yields. The intramolecular nature of the reaction was proved by kinetic studies and by the fact that the Cannizzaro reaction does not proceed with the corresponding monoaldehyde. It is also shown that the relative positions of the two formyl groups is key for an effective intramolecular hydride transfer, since in contrast to the 1,3-distal isomer, the 1,2-vicinal one does not react at all.

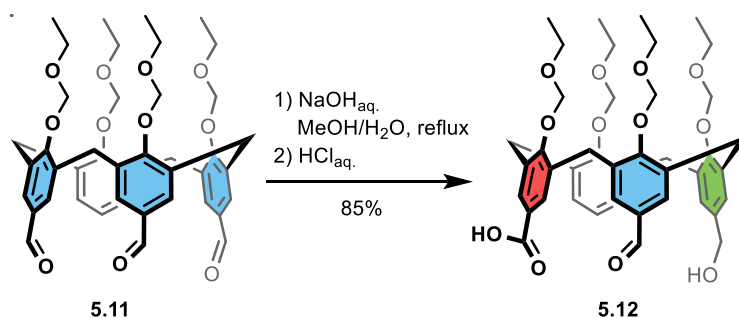
Afterwards, this desymmetrization of 1,3-diformylated calix[4]arene was extended to the 1,2,3-tris-formylated calix[4]arene **5.11** (Scheme 15).^[28] With such a substrate, a regioselective 1,3-distal intramolecular Cannizzaro disproportionation occurs, leading in a one-step procedure to an inherently chiral ABCH-substituted calix[4]arene (**5.12**). In addition to the synthetic potential of such trifunctional platform, the authors also highlighted the promising properties of **5.12** for enantioselective recognition. Indeed, this receptor was able to discriminate enantiomers of serine derivatives thanks to a multipoint recognition process. Even if this enantiomeric discrimination ability was moderate (diastereomeric excess = 39%), it nevertheless represents, according to the authors, the first example of chiral recognition displayed by a large rim ABCH-substituted calix[4]arene.



Scheme 13. Selective mono-functionalization of **2.17** through a three-step sequence consisting of "all-but-one" protection/functionalization/deprotection.

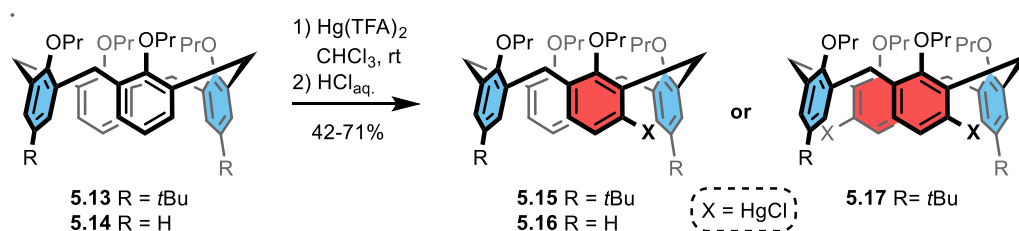


Scheme 14. Intramolecular Cannizzaro reaction with dialdehyde **5.8**.



Scheme 15. Intramolecular Cannizzaro disproportionation of trisaldehyde **5.11**. Chiral product **5.12** is obtained as a racemic mixture.

While it is known that electrophilic aromatic substitutions (S_EAr) of calixarenes lead exclusively to the *para*-substituted products (except in the case of thiacalixarenes), a regioselective electrophilic *meta*-substitution of calix[4]arenes was reported by Lhoták's group in 2012.^[29] Depending on the stoichiometry, reaction of calix[4]arenes **5.13** or **5.14** with mercury(II) trifluoroacetate ($Hg(TFA)_2$) yielded either mono- or di-mercuriated derivatives in *meta* position (**5.15-5.17**, Scheme 16). To rationalize this unusual regioselectivity, the authors carried out quantum-chemical calculations on the mercuriation reaction. The results suggest that the electrophilic species $[Hg(TFA)]^+$ attacks preferentially from the inside of the cavity (in *endo* position) thanks to stabilizing interactions from the neighboring aromatic units. The lower calculated energy found for the *meta*-mercuriated product vs. the *para*-mercuriated product (ca. 3.5 kcal.mol⁻¹) is suggestive of a thermodynamically driven regioselectivity. In the case of di-mercuriated compound **5.17**, besides the *meta* vs *para* regioselectivity, a complete regioselectivity was also observed at the level of the relative substitution pattern. Indeed, the formation of the achiral regioisomer with the mercury groups pointing in the same direction was not observed. The authors suggest that this regioselectivity is due to i) the deactivation, after the first S_EAr , of the neighboring aromatic unit and/or ii) the steric hindrance caused by the first mercury atom bound to the calixarene. It is noteworthy that the *meta*-mercuriated compounds **5.15-5.17** are inherently chiral and could be converted into various *meta*-substituted calixarenes (e.g. iodinated, arylated),^[30] opening the door to the design of novel chiral receptors.



Scheme 16. Regioselective *meta*-directed electrophilic aromatic substitution of calix[4]arenes with $Hg(TFA)_2$.

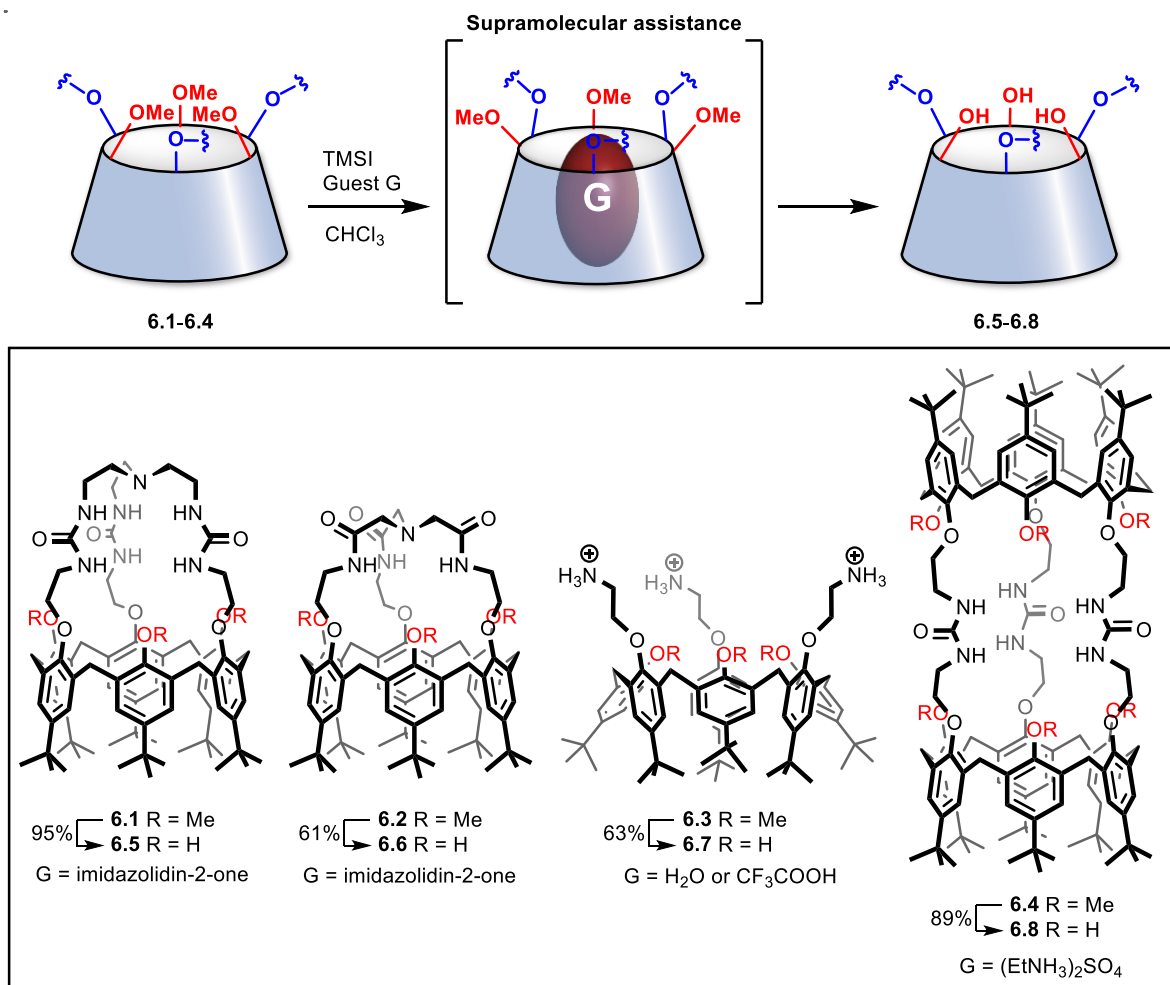
6. Host-guest chemistry as a tool for selective functionalization

6.1. Control of the conformation

Very recently, we developed a selective poly-demethylation of calix[6]arenes **6.1-6.4** that exploits the host-guest properties of these receptors in order to change their conformation (Scheme 17).^[31] Indeed, a key feature of this dealkylation appears to be the orientation of the methoxy substituents relative to the macrocyclic cavity: the reaction is fast and selective only when these substituents are projected away from the cone structure. However, such a favorable orientation requires a supramolecular assistance: the presence of a guest (G) allows shaping the calixarene, projecting the methyl groups away from the sterically hindering macrocyclic structure, thus exposing them to the demethylation reagent. In other words, the guest can be considered as an allosteric activator that triggers the demethylation reaction of the receptor. Thus, reaction of calixarenes **6.1-6.4** with trimethylsilyl iodide (TMSI) in presence of an appropriate guest (G) led to the selective removal of the methyl groups and the resulting poly-demethylated calixarenes **6.5-6.8** were isolated in high yields (i.e. 61-95%). In absence of the guest, very slow demethylation reactions were observed as well as non-selective dealkylation of the functionalized alkoxy arms.

In 2008, we described an itero- and regioselective protection methodology that exploits the host-guest, coordination and conformational properties of a calix[6]arene based-receptor.^[32] Note that this

sophisticated example could also be included in the section 3.2 of this review as it involves both the coordination of a metal ion and host-guest chemistry. First, the C_{6V} -symmetrical *p*-*t*Bu-calix[6]arene-hexaamine **6.9** was reacted with a Zn(II) salt in presence of an exogenous ligand (PhCOO^-) and a neutral guest (AcNH_2) (Scheme 18).



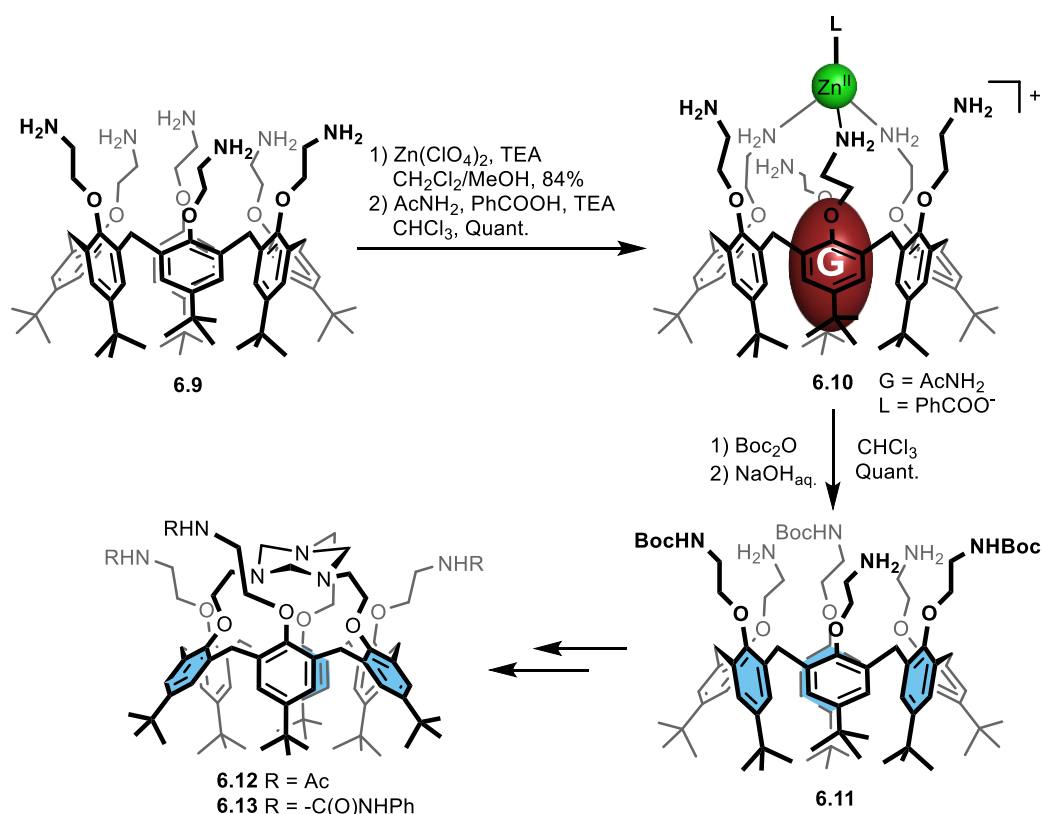
Scheme 17. Selective poly-demethylation of calix[6]arenes **6.1-6.4** thanks to a supramolecular assistance.

It led to the formation of a stable Zn-complex **6.10** displaying three alternating amino groups coordinated to the Zn(II) ion while the three others remain free. It was shown by NMR spectroscopy that both, the included neutral guest and the exogenous ligand, are necessary for the stabilization of the metal complex in a 1:1 C_{3v} -symmetrical form. The 1,3,5-regioselectivity of the metal complexation is due to the flattened cone conformation adopted by the calixarene core which is ideal for the stabilization of the metal center in a tetrahedral geometry. Within such a complex, the metal ion plays a double role: i) it protects the coordinated amino arms toward chemical reagents and ii) it preorganizes the complex in such a way that the uncoordinated amino groups are projected away from the cone, hence being readily accessible for a chemical transformation. Thus, this discrimination of three alternating amino arms from the other three allowed the fully iteroselective tris-protection of **6.10** by Boc_2O . Further demetallation under basic conditions afforded the 1,3,5-tris-protected *p*-*t*Bu-calix[6]arene-hexaamine **6.11** in quantitative yield. It was demonstrated that the presence of all partners of the key intermediate Zn complex **6.10** (i.e. the metal center, the exogenous ligand and the included guest) is crucial for a high selectivity. Calixarene **6.11** constitutes a sophisticated poly-

functionalized platform and its synthetic usefulness was illustrated by the synthesis of heteroditopic calix[6]azacryptand-based receptors (**6.12** and **6.13**) able to bind either ammonium ions or organic ion pair salts with a positive cooperativity (Scheme 18).^[33]

6.2. Preorganization of a reactive guest

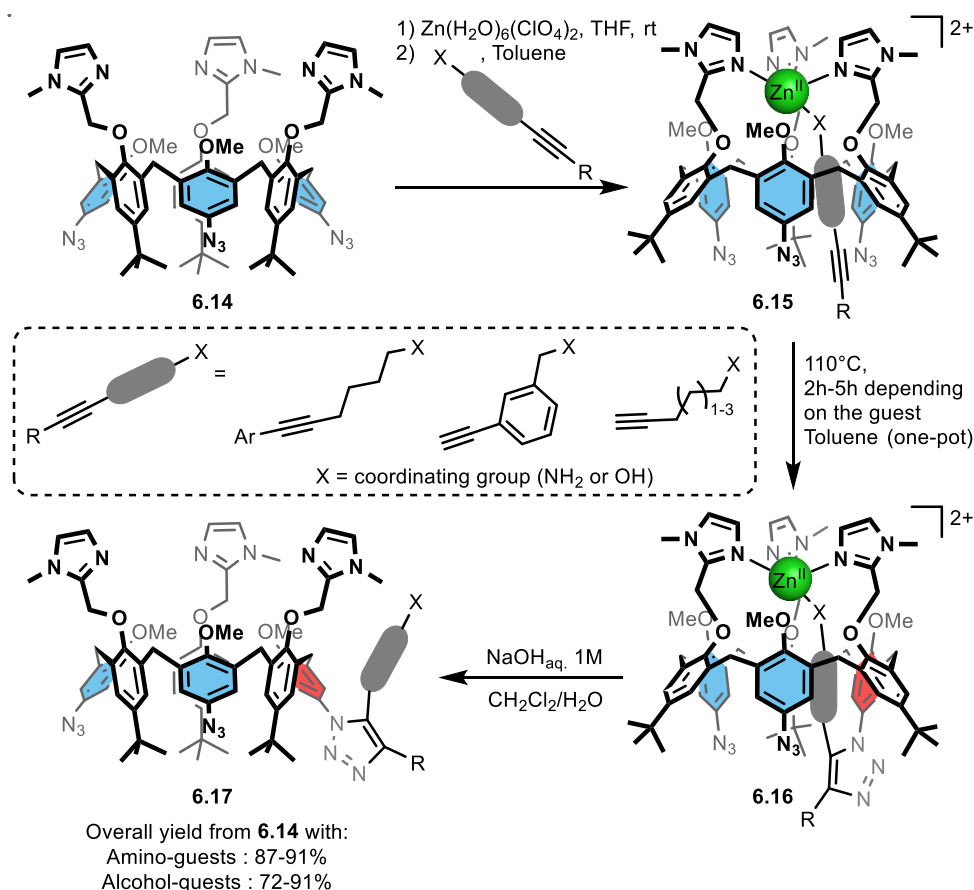
Some of us proposed in 2008 a unique method for the iteroselective mono-functionalization of a calix[6]arene based on its recognition properties.^[34] The receptor is a funnel Zn complex^[5] bearing 3 equivalent azido groups at the large rim (**6.14**) (Scheme 19). This complex can encapsulate an amine bearing an acetylenic group through the coordination of the amino group to the Zn(II) center, leading to the ternary complex **6.15**. This recognition process allows the two reactive groups (alkyne and azide) to face each other and this preorganization dramatically increases the reaction rate of the intramolecular thermal Huisgen reaction. The cycloaddition proceeds under mild conditions with a full regioselectivity, i.e. only the 1,5-triazole regioisomer **6.16** is formed. Moreover, after the formation of the first triazole ring, the intramolecular coordination of the arm is entropically favored and prevents the coordination of a second acetylenic substrate. Therefore, further functionalization through the same process is inhibited and the mono-functionalized product is produced iteroselectively in high yield.



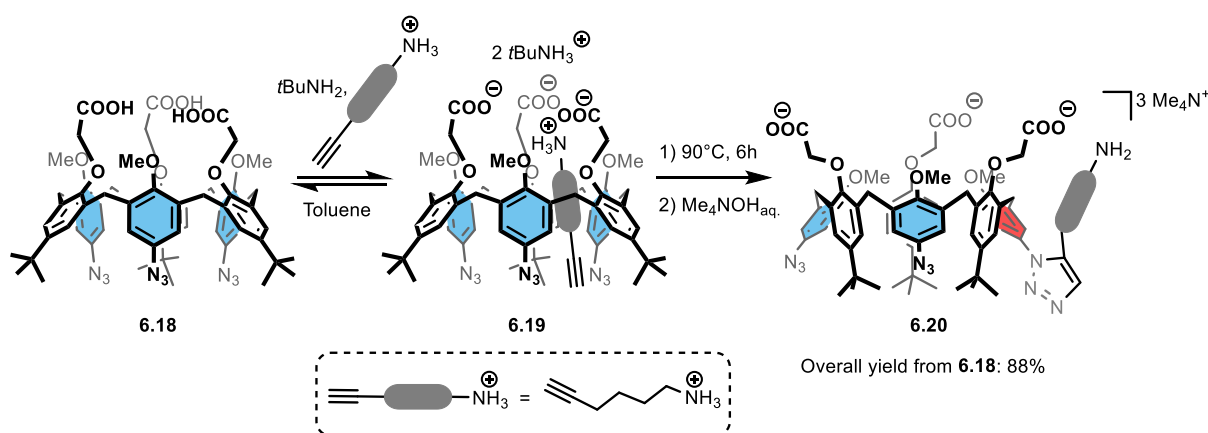
Scheme 18. Selective 1,3,5-tris-protection of *p*-tBu-calix[6]arene-hexaamine **6.9** through a combination of coordination and host-guest chemistry. Application to the synthesis of heteroditopic receptors **6.12** and **6.13**.

To study the scope of this supramolecularly assisted functionalization, acetylenic guests bearing a weaker coordinating group were also tested. In the case of alcohols, the mono-functionalized product was also isolated in high yield but, with some substrates, the transformation was found to be slightly less iteroselective as a small proportion of di-functionalized calixarene (<10 %) was also formed (Scheme 19). This lower selectivity is attributable to the displacement of the covalently grafted arm by an exogenous acetylenic alcohol. Thus, one limitation of the methodology is that the mono-

functionalized host-guest complex has to be stable enough to be maintained under the reaction conditions. Very interestingly, the methodology can be applied several times subsequently in order to introduce varying functional groups on a same calixarene substrate opening the perspective to a large range of elaborated receptors. More recently, this mono-functionalization reaction was extended successfully to calixarene-based host-guest systems involving ionic and H-bonding interactions in place of metal-ligand interactions (i.e. **6.19**, Scheme 20), showing that this supramolecularly assisted methodology can be used as a general tool for the selective functionalization of molecular receptors.^[35]



Scheme 19. Iteroselective mono-functionalization of a Zn(II)-calix[6]arene based funnel complex through thermal Huisgen cycloaddition.



Scheme 20. Extension of the methodology to the iteroselective mono-functionalization of the tris-carboxylic acid calix[6]arene **6.18**.

7. Conclusion

A toolbox of rational and selective functionalization methods is now in the hands of chemists for the synthesis of sophisticated calixarene-based objects. Some of the recent methodologies exploit the intrinsic properties of cavity-based macrocyclic platforms for reaching a high degree of regio- and/or iteroselectivity. For example, the control of the selectivity can be achieved through the active participation of neighboring groups belonging to the macrocyclic core or through supramolecular assistance. To some extent, this is reminiscent of biological processes allowing selective transformation of polyfunctional molecules. Indeed, calixarenes can be seen as biomimetic macrocyclic platforms whose modification can be controlled by allosteric factors and/or binding events. Finally, many rational strategies reported herein are conceptually very general and hopefully will be a source of inspiration for developing selective methodologies for other macrocyclic platforms such as resorcinarenes, pillararenes, cyclodextrins and cucurbiturils.

Acknowledgements

R.L., S.Z. and A.I. are Ph.D. students granted by the Fonds pour la Formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture (FRIA-FRS, Belgium). This research was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique F.R.S.-FNRS (FRFC 2.4.617.10.F project and G.D.L. Ph.D. grant), the Université libre de Bruxelles (ULB), the Agence Nationale de la Recherche (ANR10-BLAN-714 Cavity-zyme(Cu) Project) and was undertaken within the framework of the COST Action CM-1005 "Supramolecular Chemistry in Water".

Keywords: Calixarenes • Macrocycles • Regioselectivity • Synthesis design • Supramolecular Chemistry

References

- [1] C. D. Gutsche in *Calixarenes: An introduction, 2nd Ed., Monographs in Supramolecular Chemistry* (Ed.: J. F. Stoddart), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2008**.
- [2] a) A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515–1566; b) S. B. Nimse, T. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 366–386.
- [3] D. M. Vriezema, M. Cormelass Aragonés, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445–1489.
- [4] a) F. Sansone, L. Baldini, A. Casnati, R. Ungaro, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2715–2728; b) G. M. L. Consoli, G. Granata, G. Fragassi, M. Grossi, M. Sallese, C. Geraci, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3298–3307.
- [5] a) D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sénèque, I. Jabin, O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485–2500; b) J.-N. Rebilly, O. Reinaud, *Supramol. Chem.* **2014**, *26*, 454–479; c) J.-N. Rebilly, B. Colasson, O. Bistri, D. Over, O. Reinaud, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 467–489.
- [6] R. Lavendomme, A. Leroy, M. Luhmer, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6563–6570.
- [7] a) *Calixarenes 2001* (Eds.: Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**; b) M. Martino, P. Neri, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 219–231; c) W. Sliwa, M. Deska, *Arkivoc* **2011**, *2011*, 496–551.
- [8] a) E. M. Collins, M. A. McKervey, S. J. Harris, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 372–374; b) J.-D. van Loon, A. Arduini, W. Verboom, R. Ungaro, G. J. van Hummel, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2681–2684.
- [9] a) K. Araki, K. Iwamoto, S. Shinkai, T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3480–3485; b) H. Yamamoto, T. Sakaki, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **2004**, *23*, 469–472.
- [10] a) A. Casnati, P. Minari, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1413–1414; b) R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Casnati, M. Freriks, A. Pochini, F. Ugozzoli, R. Ungaro, P. M. Nieto, M. Carramolino, F. Cuevas, P. Prados, J. de Mendoza, *Synthesis* **1993**, *1993*, 380–386; c) P. Neri, C. Geraci, M. Piattelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3319–3322; d) P. Neri, G. M. L. Consoli, F. Cunsolo, M. Piattelli, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2795–2798; e) P. Neri, E. Battoccolo, F. Cunsolo, C. Geraci, M. Piattelli, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3880–3889; f) P. Neri, C. Geraci, M. Piattelli, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4126–4135; g) G. M. L. Consoli, F. Cunsolo, P. Neri, *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, *126*, 791–798; h) P. Neri, G. M. L. Consoli, F. Cunsolo, C. Rocco, M. Piattelli, *J. Org. Chem.*

- 1997, 62, 4236–4239; i) G. Hervé, D. U. Hahn, A.-C. Hervé, K. J. Goodworth, A. M. Hill, H. C. Hailes, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 427–435.
- [11] A. V. Yakovenko, V. I. Boyko, O. V. Kushnir, I. F. Tsybal, J. Lipkowski, A. Shivanyuk, V. I. Kalchenko, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2769–2772.
- [12] V. I. Boyko, A. Shivanyuk, V. V. Pyrozhenko, R. I. Zubatyuk, O. V. Shishkin, V. I. Kalchenko, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7775–7778.
- [13] a) O. Sénèque, O. Reinaud, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5563–5568; b) Y. Rondelez, Y. Li, O. Reinaud, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4669–4672.
- [14] O. Sénèque, M.-N. Rager, M. Giorgi, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6183–6189.
- [15] Y. Chen, S. Gong, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, 45, 165–184.
- [16] S. Shang, D. V. Khasnis, J. M. Burton, C. J. Santini, M. Fan, A. C. Small, M. Lattman, *Organometallics* **1994**, 13, 5157–5159.
- [17] F. Narumi, N. Morohashi, N. Matsumura, N. Iki, H. Kameyama, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 621–625.
- [18] C. Gaeta, L. Gregoli, M. Martino, P. Neri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8875–8878.
- [19] a) L. C. Groenen, B. H. M. Ruël, A. Casnati, W. Verboom, A. Pochini, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8379–8384; b) F. Santoyo-González, A. Torres-Pinedo, A. Sánchez-Ortega, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4409–4414; c) S. Gong, W. Wang, Y. Chen, L. Meng, T. Wan, *New J. Chem.* **2002**, 26, 1827–1830; d) S.-H. Wu, Z.-C. Ho, L.-G. Lin, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2673–2679.
- [20] A. Zanotti-Gerosa, E. Solari, L. Giannini, C. Floriani, N. Re, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 270, 298–311. See also: A. Friedrich, U. Radius, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4300–4316.
- [21] J. Bois, J. Espinas, U. Darbost, C. Felix, C. Duchamp, D. Bouchu, M. Taoufik, I. Bonnamour, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7550–7558.
- [22] Y. I. Matvieiev, V. I. Boyko, A. A. Podoprigrorina, V. I. Kalchenko, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, 61, 89–92.
- [23] D. Gutsche, B. Dhawan, J. A. Levine, K. Hyun, L. J. Bauer, *Tetrahedron* **1983**, 39, 409–426.
- [24] a) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4325–4342; b) K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4955–4962; c) K. Iwamoto, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7066–7073; d) P. Engrand, J.-B. Regnouf-de-Vains, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8863–8866; e) C. Lim, D. J. Sandman, M. Sukwattanasinitt, *Macromolecules* **2008**, 41, 675–681; f) E. Brenner, D. Matt, M. Henrion, M. Teci, L. Toupet, *Dalton Transactions* **2011**, 40, 9889–9898; g) H. Yan, J. Luo, H.-M. Xie, D.-X. Xie, Q. Su, J. Yin, B. N. Wanjala, H. Diao, D.-L. An, C.-J. Zhong, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 5824–5830; h) X. Yuanyuan, X. Wang, *J. Chem. Res.* **2012**, 36, 402–406; i) A. Mattiuzzi, I. Jabin, C. Mangeney, C. Roux, O. Reinaud, L. Santos, J.-F. Bergamini, P. Hapiot, C. Lagrost, *Nat. Commun.* **2012**, 3, 1130.
- [25] U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10552–10560.
- [26] Selected articles : a) C. D. Gutsche, L.-G. Lin, *Tetrahedron* **1986**, 42, 1633–1640; b) J.-D. van Loon, A. Arduini, L. Coppi, W. Verboom, A. Pochini, R. Ungaro, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5639–5646; c) Z.-T. Huang, G.-Q. Wang, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 519–523; d) A. Casnati, L. Domiano, A. Pochini, R. Ungaro, M. Carramolino, J. O. Magrans, P. M. Nieto, J. López-Prados, P. Prados, J. de Mendoza, R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12699–12720; e) Z.-T. Huang, G.-Q. Wang, L.-M. Yang, Y.-X. Lou, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1109–1118; f) P. D. Beer, P. A. Gale, D. Heseck, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 767–770; g) H. Matsumoto, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 77–80; h) M. O. Vysotsky, M. O. Tairov, V. V. Pirozhenko, V. I. Kalchenko, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6057–6060; i) K. J. C. van Bommel, F. Westerhof, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, R. Hulst, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 284–290; j) H. Halouani, I. Dumazet-Bonnamour, R. Lamartine, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3785–3788; k) D. Coquière, H. Cadeau, Y. Rondelez, M. Giorgi, O. Reinaud, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4059–4065; l) O. Hudecek, P. Curinova, J. Budka, P. Lhoták, *Tetrahedron* **2011**, 67, 5213–5218; m) O. Mogck, V. Böhmer, G. Ferguson, W. Vogt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1711–1715; n) J. Skácel, J. Budka, V. Eigner, P. Lhoták, *Tetrahedron* **2015**, 71, 1959–1965; o) M. Lejeune, J.-F. Picron, A. Mattiuzzi, A. Lascaux, S. De Cesco, A. Brugnara, G. Thiabaud, U. Darbost, D. Coquière, B. Colasson, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3838–3845.
- [27] M. Galli, J. A. Berrocal, S. Di Stefano, R. Cacciapaglia, L. Mandolini, L. Baldini, A. Casnati, F. Ugozzoli, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5109–5112.
- [28] M. Ciaccia, I. Tosi, R. Cacciapaglia, A. Casnati, L. Baldini, S. Di Stefano, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3642–3648.
- [29] P. Slavík, M. Dudic, K. Flídrová, J. Sykora, I. Cisarova, S. Böhm, P. Lhoták, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3628–3631.

- [30] a) J. Holub, V. Eigner, L. Vrzal, H. Dvořáková, P. Lhoták, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2798–2800; b) K. Flídrová, P. Slavík, V. Eigner, H. Dvořáková, P. Lhoták, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6749–6751; c) P. Slavík, K. Flídrová, H. Dvořáková, V. Eigner, P. Lhoták, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5528–5534.
- [31] P.-E. Danjou, G. De Leener, D. Cornut, S. Moerkerke, S. Mameri, A. Lascaux, J. Wouters, A. Brugnara, B. Colasson, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2015**, DOI: 10.1021/acs.joc.5b00464.
- [32] S. Le Gac, J. Marrot, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3316–3322.
- [33] S. Le Gac, M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5195–5198.
- [34] a) B. Colasson, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15226–15227; b) N. Menard, O. Reinaud, B. Colasson, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 642–653.
- [35] A. Inthasot, M.-D. Dang Thy, M. Lejeune, L. Fusaro, O. Reinaud, M. Luhmer, B. Colasson, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1913–1919.

4. Caractérisation des calixarènes par spectroscopie de RMN

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode d'analyse privilégiée pour l'étude des calixarènes en raison des nombreuses informations qu'elle peut procurer. Cette technique peut notamment mener à l'identification de la structure des calixarènes synthétisés, de déterminer la conformation qu'ils adoptent en solution et d'étudier leurs propriétés de complexation. Ces différents aspects font partie d'une thématique de recherche au sein du laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution (RMN-HR) de l'ULB en étroite collaboration avec le LCO.

A. Conséquences de la flexibilité des calixarènes

En raison de leur grande flexibilité, les calixarènes peuvent adopter un nombre important de conformations remarquables (*vide supra*). La stabilité de ces différentes conformations et la cinétique des processus d'interconversion dépendent de la nature des substituants présents sur les calixarènes, de la température, des interactions avec le solvant, des interactions avec une autre espèce pouvant être endo-complexée (*i.e.* incluse dans la cavité polyaromatique) ou, le cas échéant, exo-complexée.

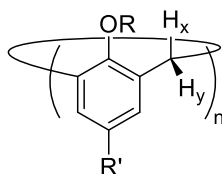
Si la rotation des unités aréniques est bloquée, typiquement à cause de substituants trop volumineux, différents diastéréoisomères (ou atropoisomères) peuvent être obtenus comme produits de synthèse et peuvent, en principe, être séparés et analysés individuellement. La séparation de ces différents diastéréoisomères n'est toutefois pas triviale.

Pour certains cas, la coexistence de plusieurs conformations peut entraîner des difficultés de caractérisation considérables, notamment pour la caractérisation par spectroscopie de RMN. En effet, si la cinétique des processus d'interconversion est lente par rapport à l'échelle de temps spectrale, le spectre RMN observé est la superposition des signatures des différents conformères. Si aucune conformation n'est largement majoritaire, le spectre présente typiquement des massifs de signaux peu résolus, ce qui le rend ininterprétable.

Une façon de résoudre ce problème est de modifier les conditions expérimentales afin d'accélérer la cinétique des échanges conformationnels. Changer le solvant peut contribuer à faciliter la rotation des unités aréniques, notamment en utilisant un solvant polaire et/ou protique si les substituants interagissent entre eux par liens H. L'augmentation de la température permet évidemment d'accélérer la cinétique des processus d'interconversion et peut donc conduire à un spectre présentant un nombre réduit de signaux fins et résolus correspondant à une moyenne des signaux des différents conformères.

En RMN ^1H , le passage d'un régime d'échange conformationnel lent à rapide par rapport à l'échelle de temps spectrale peut s'observer en particulier au niveau des signaux des protons de groupes méthylènes pontants. En effet, pour un calixarène en conformation cône nous pouvons différencier les protons axiaux et équatoriaux sous forme de deux doublets. Ces protons échangent leurs positions lors d'une inversion cône-cône (*i.e.* inversion de l'orientation de toutes les unités phénoliques). Lorsque cette inversion est rapide par rapport à l'échelle de temps spectrale, ou plus précisément l'échelle de temps définie par leur différence de fréquence de résonance, ils sont observés sous forme d'un unique singulet (Figure 10).

H_x en position axiale (ax)
 H_y en position équatoriale (eq)



Inversion
 cône-cône

H_x en position équatoriale
 H_y en position axiale

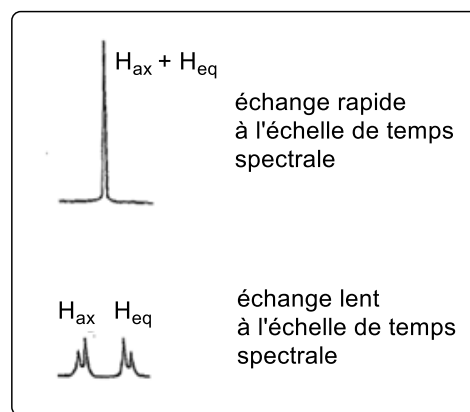
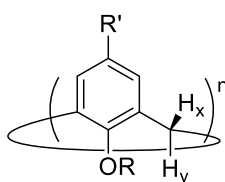


Figure 10. Impact de l'inversion conformationnelle cône-cône des calixarènes sur les signaux des méthylènes pontants en spectroscopie de RMN 1H .

Une autre approche pour résoudre les problèmes liés à la présence de plusieurs conformères en échange lent consiste à rechercher des conditions expérimentales qui modifient significativement la stabilité relative des conformères, *i.e.* rechercher des conditions conduisant idéalement à une conformation largement majoritaire. Cette conformation peut alors être caractérisée (*vide infra*). Pour déplacer les équilibres conformationnels vers une conformation majoritaire, les moyens qui peuvent être utilisés sont le changement de solvant, le changement de température et la formation d'endo- ou exo-complexes.

B. Détermination de la conformation

L'un des principaux outils pour distinguer les conformations remarquables des calix[n]arènes en solution est la mesure d'effets Overhauser nucléaires (NOEs), notamment par les expériences RMN de type NOESY et ROESY. En effet, les NOEs sont indicatifs de la distance relative entre les noyaux.

Certaines études publiées dans la littérature rapportent d'autres approches pour déterminer la conformation des calix[n]arènes en solution. Notamment celles qui ont abouti à la règle de « 1H NMR $\Delta\delta$ » de Gutsche¹⁶ et la règle de « single ^{13}C NMR » de Mendoza¹⁷ pour les calix[4]arènes. La première se base sur la différence de déplacement chimique (δ) entre les signaux 1H d'un même méthylène pontant : $\Delta\delta \approx 0,7-1,0$ ppm est indicatif d'une relation *syn* entre les unités aréniques entourant le méthylène pontant (*i.e.* de même orientation) et $\Delta\delta \approx 0,0-0,3$ ppm est indicatif d'une relation *anti* entre les unités aréniques entourant le méthylène pontant (*i.e.* d'orientations opposées) (Figure 11). La seconde règle se base sur le δ ^{13}C de méthylènes pontants : $\delta \approx 30-33$ ppm est indicatif d'une relation *syn*, $\delta \approx 36-39$ ppm est indicatif d'une relation *anti*. Des valeurs intermédiaires peuvent être dues à une orientation intermédiaire entre *syn* et *anti* ou être la conséquence d'un échange rapide entre les orientations *syn* et *anti*.

¹⁶ S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3160-3166.

¹⁷ C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372-3376.

Pour les calix[6]arènes, des études similaires ont mis en évidence les mêmes observations pour les $\Delta\delta$ ^1H et une légère variante pour les δ ^{13}C : $\delta \approx 29,5\text{-}31,5$ ppm est indicatif d'une orientation *syn* et $\delta \approx 38,5\text{-}39,0$ ppm est indicatif d'une orientation *anti* (Figure 11).^{18,19}

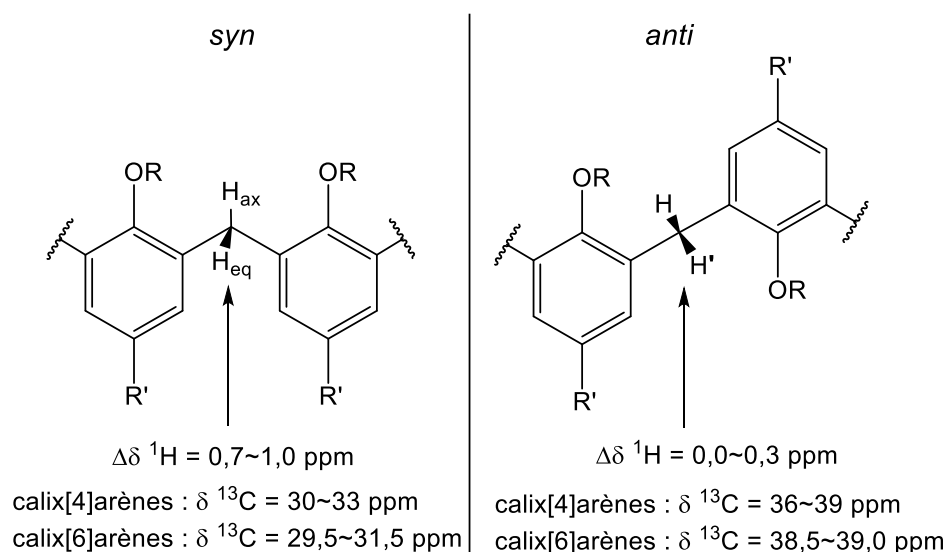


Figure 11. Tendances des déplacements chimiques pour les méthylènes pontants de calixarènes suivant l'orientation relative des unités aréniques.

Notons que ces règles fournissent des valeurs classiquement observées pour les calixarènes décrits dans la littérature. La nature des substituants, en particulier au niveau du petit col, peut affecter les $\Delta\delta$ ^1H et les δ ^{13}C des méthylènes pontants. Le solvant, l'inclusion d'un invité et/ou l'exo-complexation d'une autre espèce peuvent aussi affecter ces grandeurs.

A priori, les δ ^{13}C sont plus fiables pour déterminer les orientations relatives des unités aréniques. En effet, les effets d'environnement sont généralement plus problématiques en RMN du ^1H car ces noyaux sont plus exposés. Il est donc en général préférable de retenir les tendances entre valeurs de δ ^{13}C plus élevées ou plus faibles pour faire la distinction entre les orientations relatives de type *syn* ou *anti*.

¹⁸ S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3871-3879.

¹⁹ P. Neri, M. Foti, G. Ferguson, J. F. Gallagher, B. Kaitner, M. Pons, M. A. Molins, L. Giunta, S. Pappalardo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7814-7821.

5. Nomenclature simplifiée pour les calixarènes

Comme évoqué en préambule, nous allons définir une nomenclature simplifiée générale pour les dérivés calixaréniques étudiés au cours de ces travaux de thèse de manière à pallier à l'utilisation de numéros non suivis entre les publications présentées à travers ce manuscrit à l'exception de la revue présentée précédemment (*cf.* Chapitre I.3). Cette nomenclature simplifiée sera insérée dans les figures et schémas des publications mais pas dans le corps du texte de celles-ci qui restera fidèle à la numérotation d'origine.

Etant donné que les principales modifications structurales apportées aux calixarènes au cours de ces travaux sont au niveau du petit col des calixarènes, cette nomenclature générale va être séparée en deux parties :

- La première qui définit le corps des calixarènes (*i.e.* les unités aromatiques, les substituants en positions *para* ainsi que les ponts inter-aromatiques).
- La seconde qui définit la nature des substituants liés aux positions phénoliques selon les abréviations classiquement utilisées en chimie ou de nouvelles abréviations pratiques définies pour les grands groupements.

Les abréviations pour cette première partie sont définies en Figure 12. L'ordre des abréviations pour la première partie est défini comme suit : O > HQ > Q > X > Y. L'ordre des abréviations pour la seconde partie place en priorité les hydrogènes (H) puis méthyles (Me) qui sont les groupes les plus simples et les plus représentés sur les différentes structures étudiées, puis l'ordre alphabétique est suivi pour le reste des abréviations. Cette nomenclature simplifiée, bien que pratique, ne permet pas de distinguer les régio- et atropoisomères. Ces informations seront par conséquent spécifiées dans les cas pouvant prêter à confusion (*e.g.* X₄Pr₄-1,3-alterné). Des exemples de structures accompagnées de leur abréviation simplifiée respective sont donnés en Figure 12. Le dernier exemple est un cas extrême de complexité au niveau de la structure et n'est pas représentatif des structures présentées dans les résultats décrits plus bas. Cet exemple sert surtout à démontrer que cette nomenclature simplifiée permet de décrire des structures possédant un tel niveau de complexité en quelques caractères. Notons que la forme la plus basique de cette nomenclature (*i.e.* X_nR_n) est utilisée dans la littérature par différents groupes d'auteurs de manière sporadique.

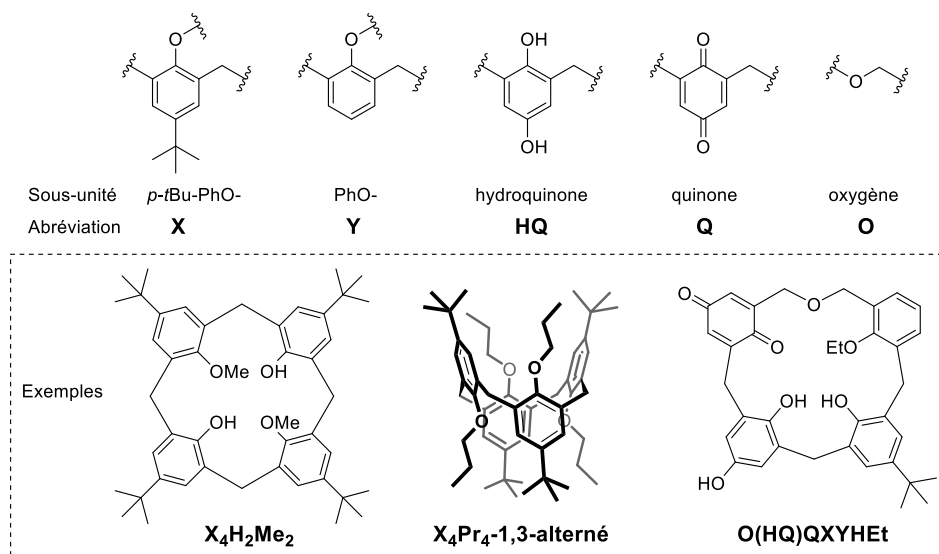


Figure 12. Abréviations utilisées pour la nomenclature simplifiée de dérivés calixaréniques.

6. Objectifs

A. Fonctionnalisation sélective de plateformes polyphénoliques

Comme précédemment spécifié, la fonctionnalisation sélective d'oligomères cycliques tels que les calixarènes est utile au développement d'applications nécessitant une structure moléculaire possédant un haut degré de sophistication. Développer des méthodes rationnelles pour la fonctionnalisation sélective de tels composés est cependant difficile. Dans le cadre de travaux préliminaires, nous avons observé la carbamatation itérosélective de cinq des six phénols du *p*-*t*Bu-calix[6]arène X_6H_6 dans des conditions spécifiques menant au X_6HBac_5 (Bac = *tert*-butylaminocarbonyle ; Schéma 1).²⁰

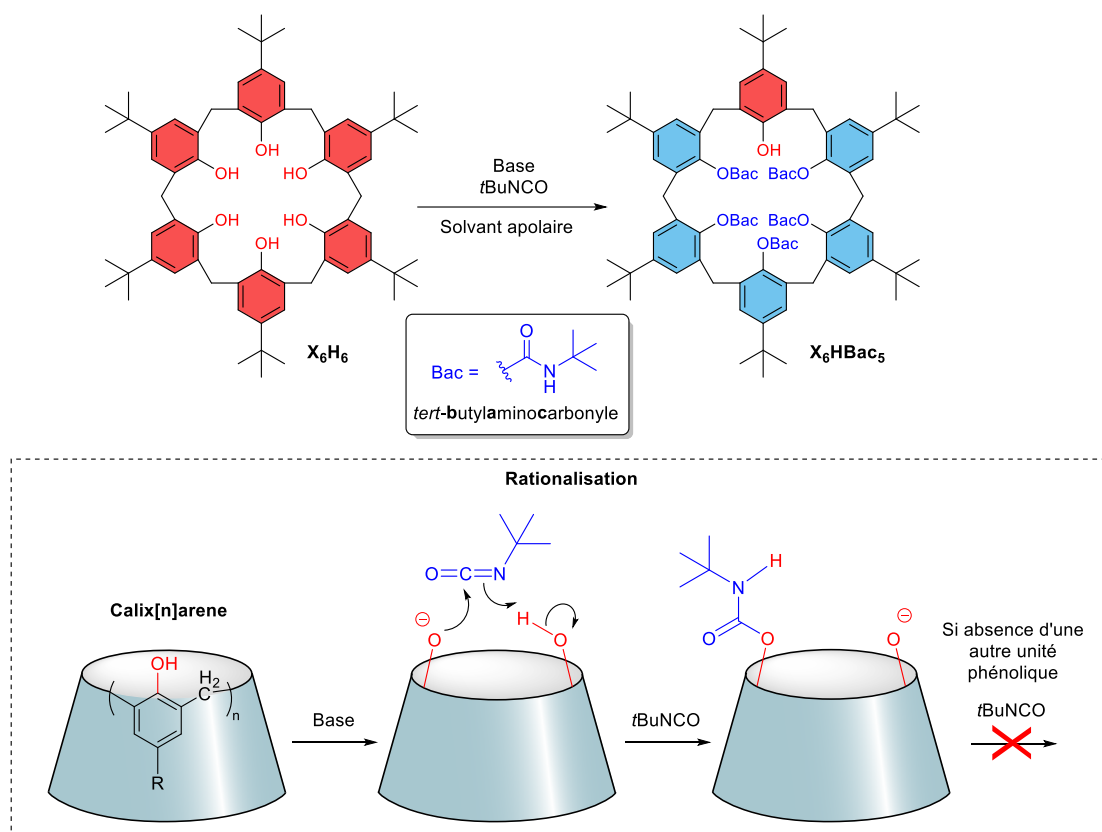


Schéma 1. Penta-carbamatisation itérosélective du X_6H_6 et rationalisation de la sélectivité par une approche mécanistique.

L'itérosélectivité observée a été rationalisée en proposant un mécanisme impliquant une assistance par transfert de proton intramoléculaire. Ce mécanisme implique que le carbamate en formation, suite à l'attaque nucléophile d'un phénolate du calixarène sur l'isocyanate, soit complété par un proton fourni par un phénol voisin. Par conséquent, la dernière unité phénolique ne pourrait pas mener à la formation d'un carbamate en raison de l'absence d'un donneur de proton voisin. Suivant ce mécanisme, la carbamatation devrait être itérosélective pour d'autres substrats calixaréniques et *a fortiori* pour d'autres plateformes polyphénoliques. Les objectifs premiers de ces travaux de thèse consistent donc en la vérification :

²⁰ R. Lavendomme, mémoire de Master, Université libre de Bruxelles, 2012.

- (i) du mécanisme proposé pour rationaliser cette réaction itérosélective ;
- (ii) des conditions limites permettant d'observer cette itérosélectivité ;
- (iii) de la possibilité d'étendre la réaction sélective à d'autres calixarènes et d'autres plateformes polyphénoliques ;
- (iv) de la possibilité d'exploiter cette carbamatation sélective pour le développement de voies générales de fonctionnalisation sélective, notamment en exploitant les groupes Bac comme groupes protecteurs.

Les études liées à ces objectifs sont regroupées dans le Chapitre II.

B. Synthèse et étude des propriétés hôte–invité de récepteurs synthétiques

Les nouveaux outils développés pour la fonctionnalisation sélective de calixarènes peuvent être utilisés pour la synthèse de nouveaux récepteurs calixaréniques. Dans cette optique, nous avons pris pour objectif de développer des boîtes moléculaires par le biais de l'introduction sélective de groupements Bac (*tert*-butylaminocarbonyle ; $-C(=O)NHtBu$) qui sont structurellement proches des groupements Boc (*tert*-butoxycarbonyle ; $-C(=O)OtBu$) ayant été exploités par le passé pour la synthèse et l'étude d'une boîte moléculaire calix[6]arénique X_6Boc_6 en collaboration entre le LCO et le laboratoire RMN-HR (Figure 13).²¹ Nous avons également pris pour objectif d'étudier les propriétés hôte–invité des boîtes moléculaires qui auront été synthétisées.

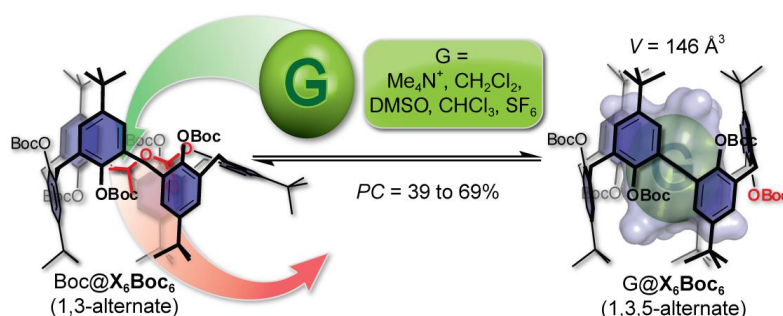


Figure 13. Propriétés de complexation de la boîte moléculaire calixarénique X_6Boc_6 . La figure a été reprise de la référence 21.

Une introduction spécifique aux boîtes moléculaires ainsi que les études liées à ces objectifs sont regroupées dans le Chapitre III.

C. Etablissement d'une méthode de caractérisation de calixarènes par spectroscopie de RMN

Les différents objectifs cités précédemment sont indissociables de la synthèse et caractérisation structurale et conformationnelle d'une bibliothèque de composés calixaréniques. Leur caractérisation par spectroscopie de RMN pouvant s'avérer délicate, notamment pour les composés asymétriques, nous avons jugé utile de décrire une méthode rigoureuse pour faciliter la caractérisation de ce type de composés. Intrinsèquement, nous avons aussi pris pour objectif d'extraire des tendances de déplacement chimique liés aux caractéristiques structurales et/ou conformationnelles similairement aux règles « 1H NMR $\Delta\delta$ » et « single ^{13}C NMR » évoquées précédemment (*cf.* Chapitre I.4.B). Ces résultats seront décrits dans le Chapitre IV.

²¹ M. Ménand, A. Leroy, J. Marrot, M. Luhmer, I. Jabin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5509-5512.

Chapitre II. Modification sélective de calixarènes

1. Introduction

Comme nous l'avons vu dans l'introduction générale (*cf.* Chapitre I.3), la disponibilité de voies de fonctionnalisation sélective de calixarènes est nécessaire pour le développement d'applications avancées exploitant ces derniers. Les voies de fonctionnalisation rationnelles peuvent, dans certains cas, être généralisées à plusieurs substrats et sont par conséquent un atout non négligeable pour la communauté scientifique travaillant dans les domaines associés.

Dans ce chapitre nous verrons dans l'ordre :

- (i) Le développement d'une voie de carbamatation itérosélective rationnelle et généralisable à une grande variété de calixarènes. De plus, les groupements carbamates introduits itérosélectivement peuvent servir de groupes protecteurs amenant à des possibilités de fonctionnalisation sélective supplémentaires.
- (ii) Le développement d'une nouvelle voie d'oxydation de calixarènes en calixquinones plus douce et moins écotoxique que la principale voie exploitée par le passé.
- (iii) La combinaison des deux travaux précédents pour le développement d'une voie de synthèse de calixarènes-mono-quinone et d'homooxalixarènes-mono-quinone.
- (iv) L'exploitation d'un dérivé calix[6]arénique clé pour le développement de nombreuses voies de fonctionnalisation sélective de calix[6]arènes.
- (v) Des études complémentaires pour comprendre le mécanisme de carbamatation lié aux points (i), (iii) et (iv).
- (vi) La conclusion et les perspective liées à ces différents travaux.

2. Protection itérosélective par carbamatation

A. Travaux instigateurs

Les travaux décrits dans cette partie ont été initiés par la découverte d'une réaction hautement itérosélective entre le *p*-*t*Bu-calix[6]arène X_6H_6 et du *tert*-butylisocyanate (*t*BuNCO) menant à l'introduction de cinq groupes *tert*-butylaminocarbonyle (Bac) au niveau des six phénols du X_6H_6 , laissant par conséquent un phénol non fonctionnalisé. Des études supplémentaires ont montré que cette réaction pouvait être étendue à d'autres calix[n]arènes en laissant systématiquement un seul phénol non fonctionnalisé. Cette réaction de carbamatation a donc été nommée « all-but-one » en référence à l'unique phénol restant non fonctionnalisé. De plus, il a été montré que les groupes Bac peuvent servir de groupes protecteurs permettant ainsi de mono-fonctionnaliser les calixarènes par une séquence protection de tous les phénols sauf un/fonctionnalisation du phénol restant/déprotection. Ces résultats ont mené à la publication d'un article qui est présenté ci-dessous.²² Les noms de composés propres à la nomenclature simplifiée de ce manuscrit de thèse ont été insérés dans les schémas de la publication. Les figures issues de la Supporting Information cruciales à la discussion des résultats ont été ajoutées avant la liste des références et indiquées dans le texte comme « Figure Sxx ». Il est intéressant de souligner qu'aucune voie de fonctionnalisation sélective de calixarènes décrite dans la littérature n'est aussi générale et efficace que cette carbamatation « all-but-one » qui est applicable à une large variété de calixarènes avec des rendements supérieurs à 90%. En effet, comme présenté dans l'introduction générale (*cf.* Chapitre I.3), ces voies sont principalement limitées à un macrocycle de taille et/ou de nature particulière. Les quelques voies généralisables à plus d'un macrocycle telle l'alkylation dite alternée menant aux calix[4]arènes-1,3-dialkylés, calix[6]arènes-1,3,5-trialkylés et calix[8]arènes-1,3,5,7-tétraalkylés ne sont pas particulièrement efficaces comme le dénote les rendements moyens souvent rapportés dans la littérature (voir Chapitre I.3).

²² R. Lavendomme, A. Leroy, M. Luhmer, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6563-6570.

Tailored Functionalization of Polyphenol-Based Molecular Platforms

Roy Lavendomme,^{†,§} Axel Leroy,^{†,§} Michel Luhmer,[§] and Ivan Jabin^{†,*}

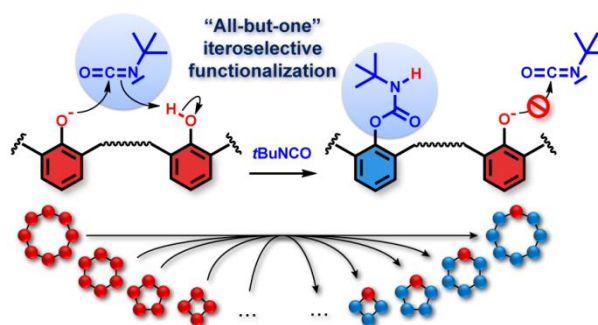
Journal of Organic Chemistry **2014**, *79*, 6563-6570.

[†] Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium.

[§] Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/08, B-1050 Brussels, Belgium.

ijabin@ulb.ac.be

Abstract: General and efficient methods for selective modification of macrocyclic oligomers are rare, mostly because restricting a reaction to a defined number of identical functional groups is difficult to achieve. This work describes a unique, general and rational methodology for the iteroselective functionalization of polyphenolic platforms by *N*-*tert*-butylaminocarbonyl (Bac) groups. The methodology consists of reacting the oligomeric platform with *t*BuNCO and an inorganic base in an apolar solvent. This very simple one-step procedure has been applied to various calix[4, 5, 6, and 8]arenes, and in all cases, calixarenes with a single leftover phenolic moiety were isolated in high yields (>90%). Interestingly, this so-called "all-but-one" methodology gives a straightforward access to calixarenes displaying inherent chirality. It is also shown that the Bac group can be used as a protective group. Thus, the all-but-one methodology has been used for the efficient monofunctionalization of a key precursor platform, illustrating its huge potential for the tailored synthesis of sophisticated macrocyclic oligomers.



Introduction

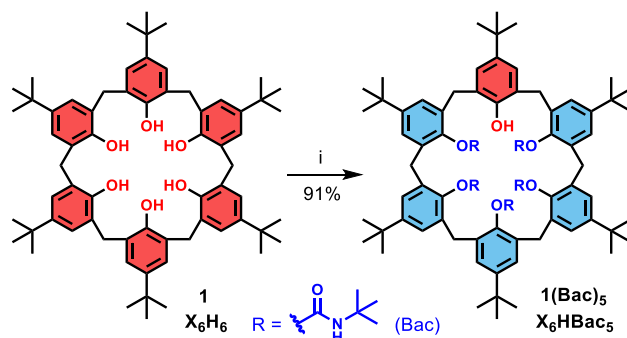
Macrocyclic oligomers such as cyclodextrins,¹ cucurbiturils,² resorcinarenes,³ pillararenes,⁴ and calixarenes⁵ are widely used as molecular platforms in supramolecular chemistry and in particular for the design of sensors,⁶ catalysts,⁷ multivalent systems,⁸ biomimetic receptors,⁹ etc. In general, the synthesis of such supramolecular systems requires the controlled introduction of functional groups on the precursor platform. However, the development of efficient methods for selective modification of macrocyclic oligomers remains extremely challenging. Indeed, in addition to the control of the classical chemo-, regio-, and stereoselectivities, the reaction of a defined number of identical functional groups is a key issue that must be solved. By analogy with iterative processes, we propose to name "iteroselectivity" such a selectivity that concerns the formation of products (i.e. iteromers) differing by the number of repeating chemical transformations they underwent. High iteroselectivity is often crucial for the functionalization of large oligomers since numerous iteromers can otherwise be formed and their separation by traditional techniques may be precluded. Surprisingly, if examples of iteroselective functionalization of macrocycles have been described,¹⁰ it seems that each type of molecular platform, or even each oligomer of a same family, needs specific considerations. The lack of general methodology is in part due to the lack of electronic and/or spatial couplings which are required to achieve iteroselectivity. In addition, rationalization of the factors governing the selectivity appears

to be difficult, preventing the development of general strategies. As an exception, a general and rational tool for the selective monofunctionalization of molecular receptors through an intramolecular thermal Huisgen reaction has been described recently.¹¹ This iteroselective methodology is based on the recognition ability of a host decorated with azido groups toward an alkynyl guest. This elegant methodology is limited, however, to concave macrocyclic platforms able to encapsulate organic guests.

Herein, we describe a general strategy for the iteroselective modification of all but one phenolic unit of calix[*n*]arenes and propose a rationale for this process. The huge potential of this novel synthetic strategy is illustrated by the monofunctionalization of a key precursor platform which has been achieved efficiently through a straightforward three-step sequence.

Results and Discussion

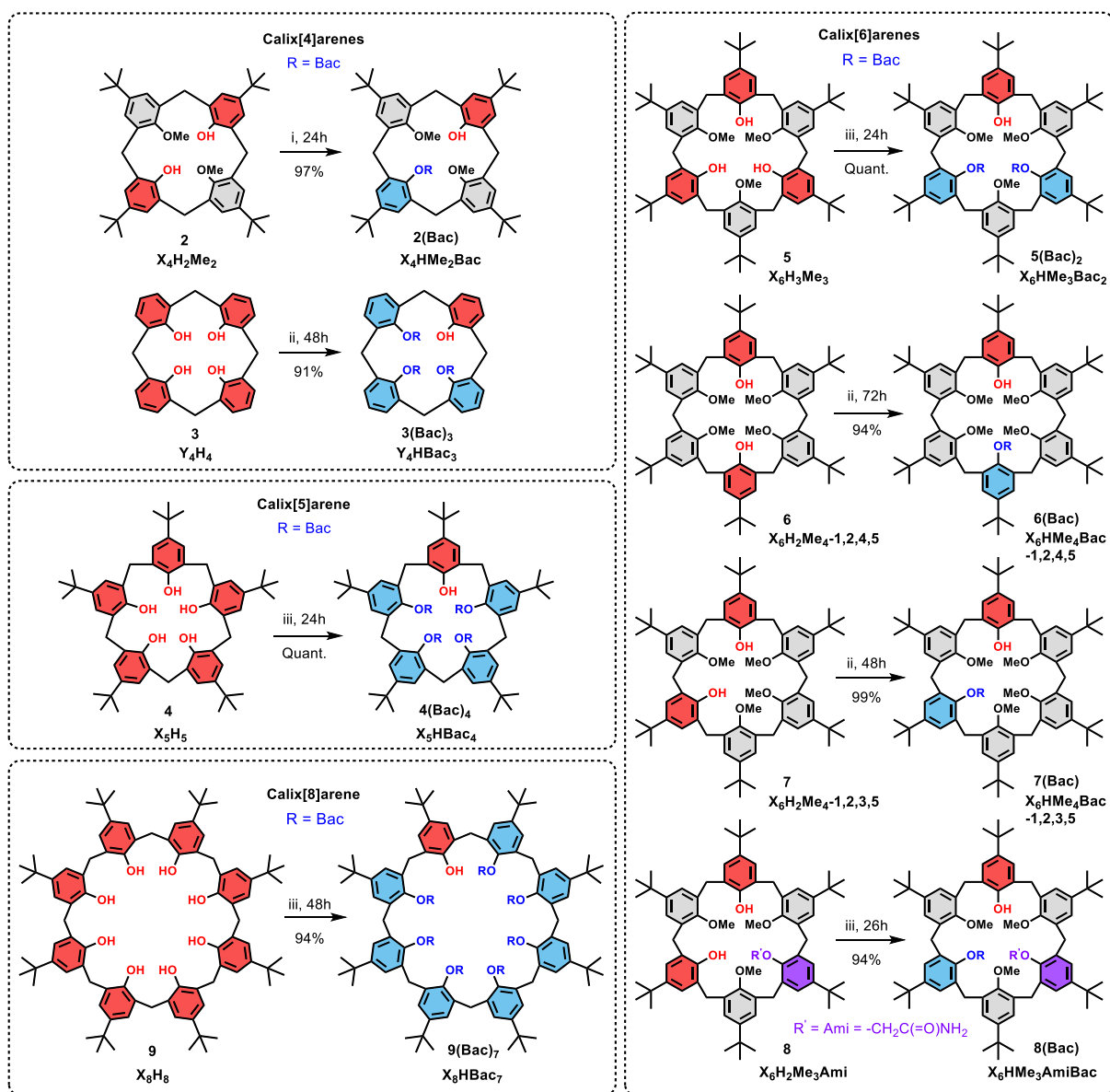
In the course of developing new molecular boxes for neutral guests,¹² we were interested in preparing a calix[6]arene perfunctionalized by *N*-*tert*-butylaminocarbonyl groups (i.e. Bac groups) at the small rim. Hence, *p*-*tert*-butylcalix[6]arene **1** was reacted at room temperature (rt) with an excess of *tert*-butyl isocyanate (*t*BuNCO) and Ba(OH)₂ in CH₂Cl₂. TLC analysis revealed the presence of a single new product besides a degradation product of *t*BuNCO (i.e. *N,N'*-di-*tert*-butylurea). ESI–MS analysis confirmed the formation of a single iteromer as ultimate product which, surprisingly, was found to be the pentafunctionalized derivative **1(Bac)₅**. Even after the addition of a larger excess of *t*BuNCO (up to 21 equiv) and prolonged reaction time (95 h), no trace of the perfunctionalized compound **1(Bac)₆** could be detected by ESI–MS or by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. Similar results were obtained using Ba(OH)₂·8H₂O or other inorganic bases (KOH, K₂CO₃) as well as another apolar solvent (toluene). Optimization of the reaction conditions allowed the efficient synthesis of **1(Bac)₅** on a gram scale and in high yield (91%) after purification by flash chromatography (FC) on silica gel (Scheme 1). Because of the coexistence of multiple conformations in slow exchange on the NMR chemical shift time scale, calix[6]arene **1(Bac)₅** displays a complex ¹H NMR pattern in apolar solvents (CDCl₃, C₆D₆, toluene-*d*₈, CD₂Cl₂ and (CDCl₂)₂ were tested), even at high T.¹³ However, upon the addition of a few equivalents of DMSO, a well-defined NMR signature corresponding to the host–guest complex **DMSO@1(Bac)₅** was observed and this complex was thoroughly and unambiguously characterized through 1D and 2D NMR studies.¹⁴



Scheme 1. Highly iteroselective synthesis of **1(Bac)₅**. i) *t*BuNCO (18 equiv), Ba(OH)₂·8H₂O (2 equiv), CH₂Cl₂, rt, 24 h. Bac = *N*-*tert*-butylaminocarbonyl.

In a further series of experiments, we evaluated the possibility of extending this remarkably iteroselective reaction to other calixarenes. Several oligomers, i.e. calix[4, 5, 6, and 8]arenes **3–9**, were tested under similar reaction conditions [i.e. Ba(OH)₂·8H₂O (2 equiv), *t*BuNCO (≥ 3 equiv/ArOH), CH₂Cl₂,

rt] (Scheme 2). *p*-*tert*-butylcalix[4]arene and its 1,3-dimethylated derivative **2** showed poor solubility under these conditions; however, the reaction could be run with **2** in the presence of NaOH (1.2 equiv) in place of Ba(OH)₂.



Scheme 2. Extension of the itiroselective methodology to calix[n]arenes **2-9**. i) *t*BuNCO (3 equiv/ArOH), NaOH (1.2 equiv), CH₂Cl₂, rt; ii) *t*BuNCO (5 equiv/ArOH), Ba(OH)₂·8H₂O (2 equiv), CH₂Cl₂, rt; iii) *t*BuNCO (3 equiv/ArOH), Ba(OH)₂·8H₂O (2 equiv), CH₂Cl₂, rt. Bac = *N*-*tert*-butylaminocarbonyl.

To our delight, itiroselective functionalization of all but one phenolic moiety of the calix[n]arenes **2-9** was readily achieved. Indeed, **2(Bac)**, **3(Bac)₃**, **4(Bac)₄**, **5(Bac)₂**, **6(Bac)**, **7(Bac)**, **8(Bac)**, and **9(Bac)₇** were obtained in high yield as ultimate products (>90% after FC purification).¹⁵ Remarkably, except the perfunctionalized derivative **9(Bac)₈** which was observed at the level of trace by ESI–MS, in all other cases, the perfunctionalized derivative was not detected at all through careful ESI–MS and NMR analysis of the crude reaction mixture. All of the final compounds were successfully characterized by NMR spectroscopy although, here as well, slow exchange between several conformations was sometimes responsible for intricate spectra.¹⁴ In the case of **3(Bac)₃** and **4(Bac)₄**, it was shown by NMR or LC–MS analyses that the reaction yields a mixture of two atropisomers.¹⁴

In a second step, experiments were run in order to gain insights into the factors that govern the remarkable selectivity of our "all-but-one" methodology. First, it is noteworthy that the monofunctionalization of 1,3-dialkylcalix[4]arenes with very reactive acyl isocyanates has been described previously.^{10d} The selectivity of this reaction was rationalized by a particular conformation of the monocarbamate 1,3-dialkylcalix[4]arene product that involves specific intramolecular H-bonding interactions. Indeed, in this conformation, the remaining hydroxy group is sterically shielded by the bulky acylcarbamate group and thus presents a low reactivity. In good accordance with this explanation, the authors showed that the selective monofunctionalization by acyl isocyanates is specific to 1,3-dialkylcalix[4]arenes and, therefore, the all-but-one selectivity herein described is not expected to share the same grounds.¹⁶ Actually, we propose the iteroselectivity of the all-but-one methodology to be due to a mechanism that involves a concerted proton transfer from the acidic hydroxy group of a phenolic moiety to the isocyanate reacting with a phenolate moiety on the same calixarene (Figure 1). Indeed, if such an internal proton transfer is mandatory, the addition of a phenolate moiety on *t*BuNCO can take place only if an unreacted phenolic unit is still present on the macrocyclic platform. Hence, the last OH group remains unreacted, leading to the observed iteroselective functionalization of all but one phenolic unit.

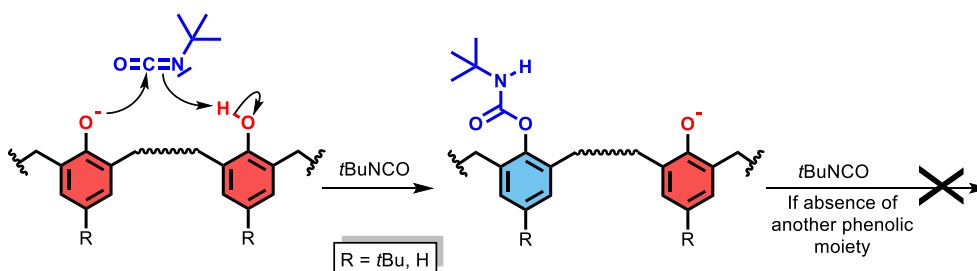


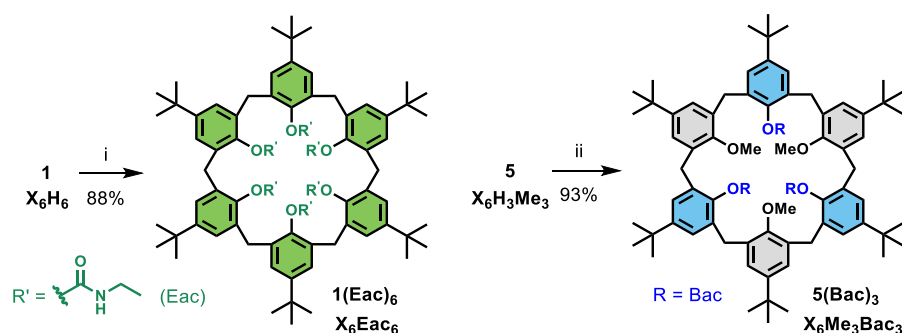
Figure 1. Rationalization of the iteroselectivity of the reaction between calixarenes and *t*BuNCO.

This proton assisted mechanism is supported by the following arguments:

- i) in apolar solvents such as CH_2Cl_2 or toluene, the development of charges in the transition state at the level of the carbamate group should be highly unfavorable. In such solvents, the internal concerted proton transfer is thus expected to significantly reduce the activation energy of the addition reaction.
- ii) the conjugate acids (i.e. H_2O or KHCO_3) formed by deprotonation of the calixarene by either $\text{Ba}(\text{OH})_2$, KOH , NaOH , or K_2CO_3 are poorly soluble in apolar solvents and thus, except for the calixarene itself, no other proton donor is present in significant amount in the reaction mixture. Moreover, because of steric effects, the intermolecular proton transfer between two macrocycles is highly disfavored. The important steric hindrance of *t*BuNCO is also expected to prevent the approach of an external proton donor.
- iii) calixarenes **1-9** as well as the intermediates formed in the course of the reaction are macrocyclic platforms displaying multiple H-bond donor groups in close proximity. The binding of the H-bond acceptor *t*BuNCO might precede the addition reaction, giving the process an intramolecular character.

Actually, the factors that govern the observed iteroselectivity share similarities with those operating in enzymatic systems. To some extent, the calixarene can be seen as a biomimetic macrocyclic platform that can recognize and transform the isocyanate in a rather confined and isolated environment thanks to the assistance of an internal concerted proton transfer.

Additional experiments were carried out to test the proposed mechanism. First, calix[6]arene **1** was reacted under the same conditions as previously described except that MeOH (20 equiv) was added after the formation of **1(Bac)₅**. In this case, a small amount of the perfunctionalized derivative **1(Bac)₆** was observed by ESI–MS after 3 h (see Figure S91).¹⁴ Another experiment was conducted with **1** in CH₂Cl₂ using EtNCO in place of the bulky *t*BuNCO. After 7h, the iteromer **1(Eac)₅** (Eac = *N*-ethylaminocarbonyl) was observed as the major product but prolonged reaction time (24 h) led ultimately to the formation of the perfunctionalized derivative **1(Eac)₆** (Scheme 3, see Figure S90). These two experiments strongly suggest that the pentafunctionalized compound is first formed through an internal proton assisted mechanism and that the much slower last addition reaction is likely assisted by an external proton donor (i.e. MeOH or residual water). It also indicates that the use of a bulky isocyanate is mandatory in order to prevent the protonation by an external proton donor. Finally, calix[6]arene **5** was reacted with *t*BuNCO under classical conditions [i.e. KOH (1 equiv) or Ba(OH)₂·8H₂O (2 equiv), rt] except that the reaction was conducted in anhydrous DMF.¹⁷ As expected, in this polar solvent, the perfunctionalized compound **5(Bac)₃** was isolated in high yield (Scheme 3), highlighting the crucial role played by the solvent.

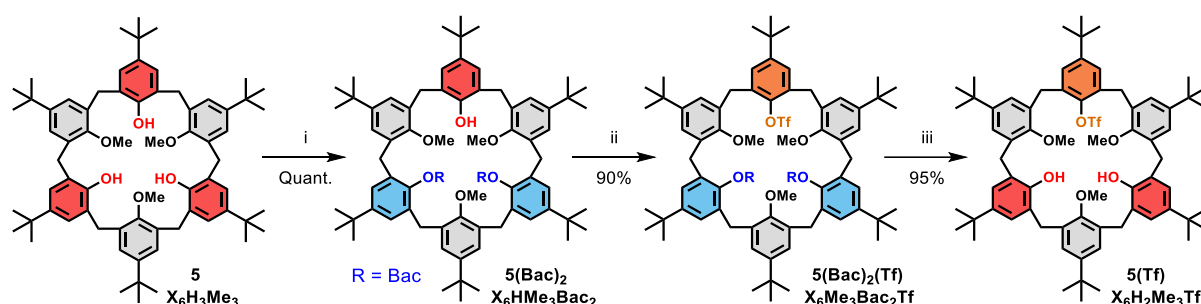


Scheme 3. Perfunctionalization of **1** and **5**. i) EtNCO (18 equiv), Ba(OH)₂·8H₂O (2 equiv), CH₂Cl₂, rt, 24 h; ii) *t*BuNCO (9 equiv), KOH (1 equiv), DMF, rt, 3 h. Bac = *N*-*tert*-butylaminocarbonyl, Eac = *N*-ethylaminocarbonyl.

These results show that the all-but-one methodology can be considered as a general, efficient, and very simple tool for the iteroselective functionalization of calixarenes. Very interestingly, it gives an easy access to calixarenes presenting three different groups (ABC pattern) on the narrow rim, thus of inherent chirality¹⁸ (e.g. **7(Bac)** and **8(Bac)** in Scheme 2). Such chiral calixarenes are currently the subject of intensive studies and their selective synthesis is generally a quite difficult task.¹⁹ Furthermore, using the Bac group as a protecting group, the methodology could be exploited for the selective monofunctionalization of macrocyclic platforms. Indeed, the all-but-one methodology leaves a single unreacted phenolic moiety that can be functionalized in a further step. The subsequent removal of the Bac groups would yield a macrocyclic platform that has been selectively monofunctionalized in a three-step sequence. Moreover, repeating this three-step sequence several times should allow the selective introduction of different functional groups, opening the way to the tailored synthesis of very sophisticated macrocyclic compounds.

The first challenge was to see if a Bac group can be easily removed from a phenolic moiety. For this, the pentafunctionalized derivative **1(Bac)₅** dissolved in CH₂Cl₂ was treated with an excess of various acids or bases, and the formation of the deprotected calix[6]arene **1** was monitored by TLC, ¹H NMR, and ESI–MS analyses. It was found that all of the Bac groups can be cleaved efficiently either in strong basic (MeOK or TBAOH in MeOH/CH₂Cl₂, DBU in CH₂Cl₂) or acidic (Tf₂NH, MeSO₃H, or TfOH in CH₂Cl₂) conditions. In contrast, the Bac group resists to weaker bases (DMAP, TEA, or DIPEA in CH₂Cl₂, and

K_2CO_3 in acetone/ CH_2Cl_2 or H_2O/CH_2Cl_2) and to weaker acids (TFA in CH_2Cl_2). The feasibility of the three-step sequence, i.e. all-but-one protection/functionalization/deprotection, was then evaluated with the 1,3,5-trimethylated calix[6]arene **5** (Scheme 4). It is worth mentioning that only rare examples of monofunctionalization of this key calix[6]arene²⁰ were described in the literature, and in all cases, the reported methodology was moderately iteroselective.²¹ To illustrate the monofunctionalization of **5**, we chose to introduce a triflate group because it can be converted afterward in a large variety of other functional groups.²² First, the synthesis of **5(Tf)** through the direct reaction of **5** with Tf_2O (pyridine, CH_2Cl_2) was tested but, as expected, a lack of iteroselectivity was observed through ESI-MS monitoring of the reaction. On the contrary, reaction of **5(Bac)₂** with Tf_2O led to **5(Bac)₂(Tf)** in high yield, and the subsequent removal of the Bac groups by $MeSO_3H$ afforded the desired monofunctionalized calix[6]arene **5(Tf)** in 95% yield after FC purification. **5(Tf)** was thus produced from **5** in an impressive overall yield of 86%, highlighting the efficiency of the three-step sequence and the huge synthetic potential of the all-but-one methodology.



Scheme 4. Efficient and selective monofunctionalization of **5** through the three-step sequence consisting of the all-but-one protection/functionalization/deprotection. i) $tBuNCO$ (9 equiv), $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (2 equiv), CH_2Cl_2 , rt, 24 h; ii) Tf_2O (3 equiv), pyridine (6 equiv), CH_2Cl_2 , rt, 5 h; iii) $MeSO_3H$ (11 equiv), CH_2Cl_2 , rt, 20 h. Bac = *N-tert-butylaminocarbonyl*.

Conclusion

In conclusion, we have developed a unique and general methodology for the efficient functionalization of all but one phenolic moiety of calixarenes by *N-tert-butylaminocarbonyl* (Bac) groups. Remarkably, in all cases, the perfunctionalized products were either not observed or detected in trace quantities. The all-but-one iteroselectivity can be rationalized by an internal proton assisted mechanism which is supported by the results of two complementary experiments. It is noteworthy that this mechanism is reminiscent of those encountered in natural systems. The methodology can give a straightforward access to calixarenes displaying inherent chirality. Moreover, it was shown that the Bac group can be used as a protective group and thus the methodology constitutes an unrivalled general strategy for the highly selective monofunctionalization of calixarenes. Current efforts are directed toward the extension of the methodology to other polyphenolic platforms (e.g. heteracalixarenes, resorcinarenes, pillararenes, etc.).

Acknowledgments.

R. L. is a Ph.D. student granted by the Fonds pour la Formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture (FRIA-FRS, Belgium). This research was supported by the Fonds de la recherche scientifique-FNRS (FRFC 2.4.617.10.F project), the COST Action 1005 "Supramolecular Chemistry in Water" and the Université libre de Bruxelles (ULB).

Supporting Information.

1D and 2D NMR spectra of all new compounds; LC–MS and ESI–MS analyses. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

Extracts from the Supporting Information

ESI-MS spectra corresponding to the formation of $1(\text{Eac})_6$

The formation of $1(\text{Eac})_6$ [$1 + \text{EtNCO}$ (18 equiv) + $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) in CH_2Cl_2 at room temperature] has been monitored by ESI-MS ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 160°C , +). It shows that the functionalization of the last phenolic moiety is slower than the five first occurrences.

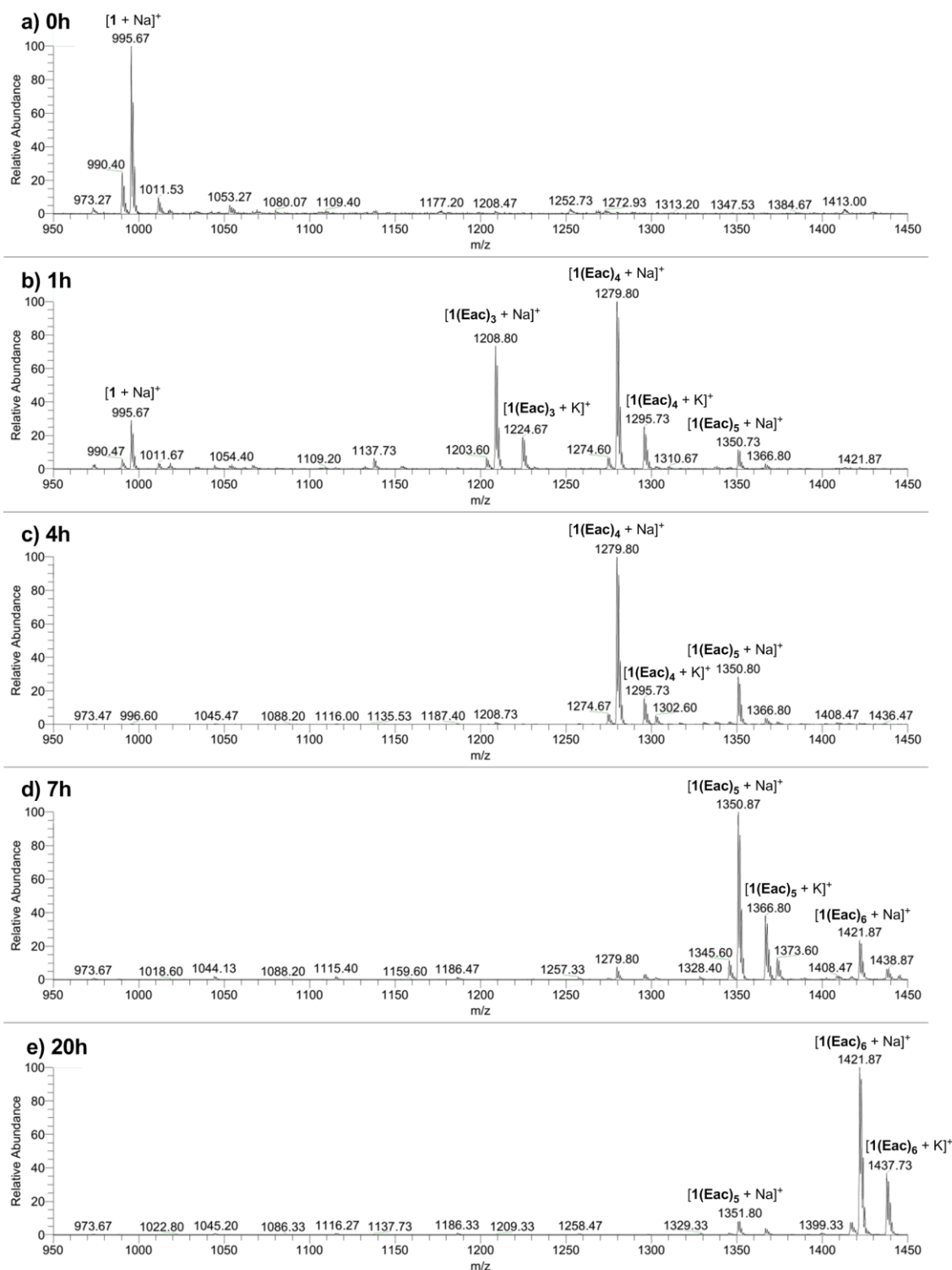


Figure S90: ESI-MS spectra (a) right after the addition of EtNCO, (b) after 1h, (c) after 4h, (d) after 7h and (e) after 20h.

ESI-MS spectra corresponding to the formation of $1(\text{Bac})_6$

The formation of $1(\text{Bac})_6$ has been monitored by ESI-MS ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 160°C , +). The spectra show that the reaction stops after the formation of $1(\text{Bac})_5$ in classical conditions (i.e. apolar solvent without proton donor in the reaction mixture) and continues slowly toward the formation of $1(\text{Bac})_6$ if a substantial amount of a proton donor (i.e. 20 equiv. of MeOH) is present in the reaction mixture.

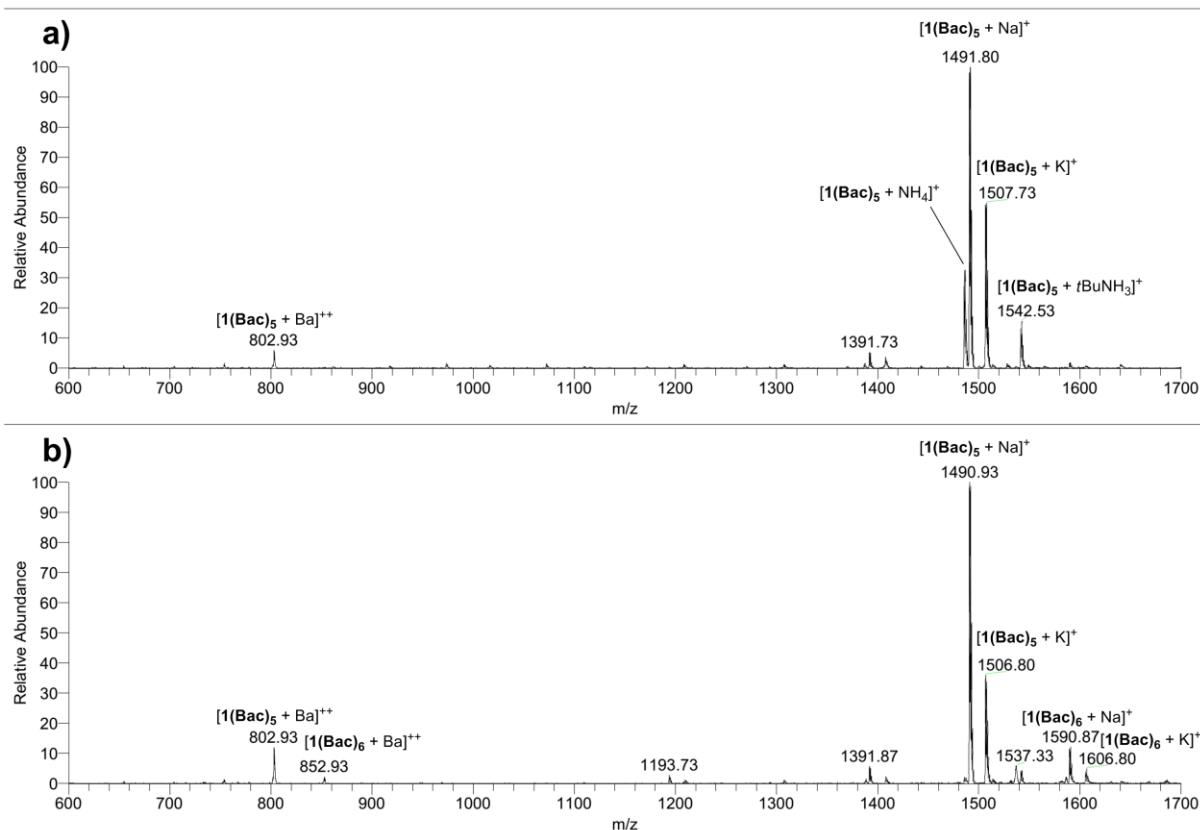


Figure S91: ESI-MS spectra showing (a) the iteroselective formation of $1(\text{Bac})_5$ after 20h of stirring and (b) the formation of a small amount of $1(\text{Bac})_6$ after addition of 20 equiv. of MeOH and additional 3h of stirring.

References.

- 1 Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753.
- 2 Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844-4870.
- 3 Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.
- 4 (a) Ogoshi, T.; Kunai, S.; Fujinami, S.; Yamagishi, T.; Nakamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022-5023. (b) Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Zhang, Z.; Huang, F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1294-1308.
- 5 Gutsche, C. D. In *Calixarenes: An introduction, 2nd Ed., Monographs in Supramolecular Chemistry*; Stoddart, J. F., Ed.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008.
- 6 (a) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566. (b) *New Trends in Fluorescence Spectroscopy: Applications to Chemical and Life Sciences*; Valeur, B., Brochon, J.-C., Eds., Springer: Berlin, 2001.
- 7 (a) Vriezema, D. M.; Cormelass Aragonés, M.; Elemans, J. A. A. W.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445-1489. (b) *Supramolecular Catalysis*; Van Leeuwen, P. W. N. M., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008. (c) Nandi, P.; Tang, W.; Okrut, A.; Kong, X.; Hwang, S.-J.; Neurock, M.; Katz, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, *110*, 2484-2489.
- 8 (a) Badjić, J. D.; Nelson, A.; Cantrill, S. J.; Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 723-732. (b) Ludden, M. J. W.; Reinhoudt, D. N.; Huskens, J. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1122-1134. (c) Baldini, L.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 254-266.
- 9 *Bioinspiration and Biomimicry in Chemistry*; Swiegers, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.

- 10 (a) Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Casnati, A.; Freriks, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Nieto, P. M.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Prados, P.; De Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380-386. (b) Irwin, J. L.; Sherburn, M. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 602-605. (c) Narumi, F.; Morohashi, N.; Matsumura, N.; Nobuhiko, I.; Kameyama, H.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 621-625. (d) Yakovenko, A. V.; Boyko, V. I.; Kushnir, O. V.; Tsybmal, I. F.; Lipkowski, J.; Shivanyuk, A.; Kalchenko, V. I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2769-2772. (e) Bistri, O.; Sinaÿ, P.; Sollogoub, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1112-1114. (f) Le Gac, S.; Marrot, J.; Jabin, I. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 3316-3322. (g) Itzhak, N.; Biali, S. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3437-3442. (h) Gomez-Biagi, R.; Nitz, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8614-8616. (i) Slavik, P.; Dudic, M.; Flidrova, K.; Sykora, J.; Cisarova, I.; Bohm, S.; Lhotak, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3628-3631. (j) Galli, M.; Berrocal, J. A.; Di Stefano, S.; Cacciapaglia, R.; Mandolini, L.; Baldini, L.; Casnati, A.; Ugozzoli, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5109-5112. (k) Jouffroy, M.; Armspach, D.; Matt, D.; Toupet, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3699-3705.
- 11 (a) Colasson, B.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15226-15227. (b) Menard, N.; Reinaud, O.; Colasson, B. *Chem.—Eur. J.* **2013**, *19*, 642-653. (c) Inthasot, A.; Dang Thy, M.-D.; Lejeune, M.; Fusaro, L.; Reinaud, O.; Luhmer, M.; Colasson, B.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1913-1919.
- 12 Ménand, M.; Leroy, A.; Marrot, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5509-5512.
- 13 **1(Bac)₅** is quasi-insoluble in standard polar solvents.
- 14 See the Supporting Information.
- 15 The separation of calixarenes **6** and **6(Bac)** by FC could not be achieved, and **6(Bac)** was isolated in presence of 7% of **6** (see the Supporting Information). The reported yield (94%) was calculated by taking into account the actual conversion of **6** (93%).
- 16 We nevertheless ran experiments to check if the conditions reported for the selective monofunctionalization of 1,3-dialkylcalix[4]arenes could lead to a selective functionalization with a larger oligomer. Thus, calix[6]arene **5** was reacted with trichloroacetyl isocyanate (9 equiv) in the presence of Et₃N (cat.) in benzene at rt. Unsurprisingly, these reaction conditions led to the perfunctionalization of compound **5** (ESI-MS analysis). Furthermore, no reaction took place when trichloroacetyl isocyanate was replaced by *t*BuNCO [*t*BuNCO (9 equiv), Et₃N (cat.), benzene, rt]. These results clearly show that the selectivity of our all-but-one methodology and the selectivity of the previously reported monofunctionalization of 1,3-dialkylcalix[4]arenes have distinct origins.
- 17 Because of solubility problems, the experiments in DMF were conducted with calix[6]arene **5** in place of **1**.
- 18 Dalla Cort, A.; Mandolini, L.; Pasquini, C.; Schiaffino, L. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1198-1199.
- 19 (a) Szumna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4274-4285. (b) Li, S.-Y.; Xu, Y.-W.; Liu, J.-M.; Su, C.-Y. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 429-455. (c) Zheng, Y.-S.; Luo, J. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **2011**, *71*, 35-56.
- 20 (a) Arduini, A.; Credi, A.; Faimani, G.; Massera, C.; Pochini, A.; Secchi, A.; Semeraro, M.; Silvi, S.; Ugozzoli, F. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 98-106. (b) Ménand, M.; Jabin, I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 673-676. (c) Ménand, M.; Jabin, I. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 2159-2169. (d) Bistri, O.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 811-818. (e) Mattiuzzi, A.; Marcéls, L.; Jabin, I.; Moucheron, C.; Kirsch-De Mesmaeker, A. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11228-11236.
- 21 (a) Sénèque, O.; Reinaud, O. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5563-5568. (b) Rondelez, Y.; Li, Y.; Reinaud, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4669-4672. (c) Darbost, U.; Zeng, X.; Giorgi, M.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552-10560.
- 22 For leading examples in the field of calixarenes, see: (a) Al-Saraierh, H.; Miller, D. O.; Georghiou, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8273-8280. (b) Molad, A.; Goldberg, I.; Vigalok, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7290-7292.
- 23 Wang, W.-G.; Zheng, Q.-Y.; Huang, Z.-T. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3711-3718.
- 24 Otsuka, H.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1542-1547.

B. Exploitation de la carbamatation « all-but-one » pour la mono-alkylation

Comme évoqué en introduction, le développement de récepteurs sophistiqués dérivés de calixarènes nécessite de pouvoir fonctionnaliser sélectivement les substrats de départ. Par exemple, l'introduction d'une fonction acide carboxylique est d'un intérêt particulier en raison de la facilité à la modifier par les couplages de type peptidique avec un partenaire comportant une fonction amine. Une voie de synthèse pour obtenir le calix[6]arène $X_6H_2Me_3Aci$ comportant une unique fonction acide carboxylique a été développée au LCO par le passé (Schéma 2).^{23,24}

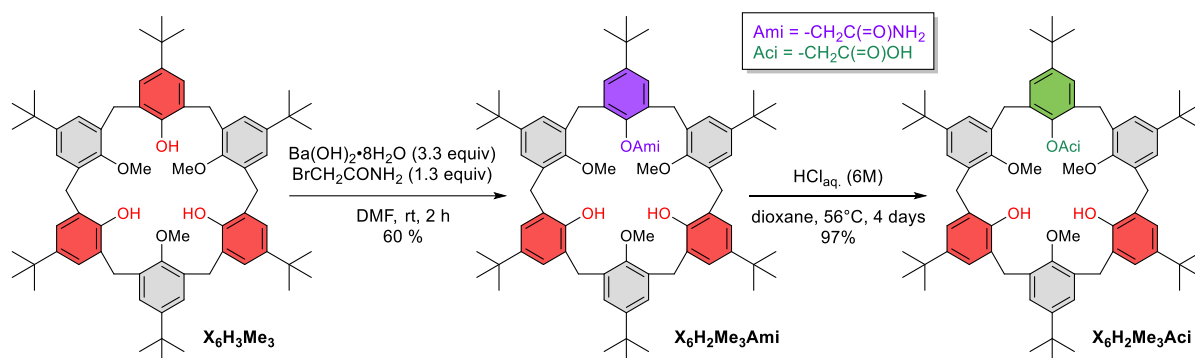


Schéma 2. Voie de synthèse du $X_6H_2Me_3Aci$ rapportée dans la littérature.

L'étape clé est ici l'étape de mono-alkylation qui peut s'avérer très capricieuse. En effet, même certains expérimentateurs issus du LCO habitués à cette synthèse ont occasionnellement rencontré des problèmes de reproductibilité au niveau de cette étape clé. Les paramètres liés à ces problèmes n'ont malheureusement jamais pu être mis en évidence. De plus, le rendement global de 58% est certes bon pour un produit tri-différencié (*i.e.* comportant trois types de fonctions différentes sur le petit col) mais reste moyen par rapport à ce que l'on peut espérer d'une voie hautement sélective. La carbamatation « all-but-one » a donc été envisagée comme alternative pour la synthèse du $X_6H_2Me_3Aci$. Des études préliminaires visant à la synthèse de ce composé en exploitant la carbamatation « all-but-one » ont été réalisées dans le cadre de ces travaux de thèse et ont ensuite été approfondies sous ma supervision par Mélanie Mignot de l'université de Rouen dans le cadre d'une collaboration avec le groupe du Prof. Pascal Cardinael, ainsi que par Daniela Ajami dans le cadre de son mémoire de fin de Master à l'ULB en collaboration entre les Profs. Ivan Jabin et Michel Luhmer.²⁵ Cette voie de synthèse exploitant la séquence protection de tous les phénols sauf un/fonctionnalisation du phénol restant/déprotection est présentée ci-dessous (Schéma 3). Nous avons ainsi obtenu le $X_6H_2Me_3Aci$ avec un rendement global de 73% sur trois étapes. Ce rendement est certes meilleur que celui rapporté dans la littérature *via* la voie précitée mais l'intérêt principal de cette nouvelle voie réside dans sa meilleure reproductibilité limitant ainsi considérablement les pertes de temps et de matériel qui peuvent être engendrées par l'exploitation de la voie précédente.

²³ U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552-10560.

²⁴ A. Mattiuzzi, L. Marcélis, I. Jabin, C. Moucheron, A. Kirsch-De Mesmaeker, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11228-11236.

²⁵ D. Ajami, mémoire de Master, Université libre de Bruxelles, 2016.

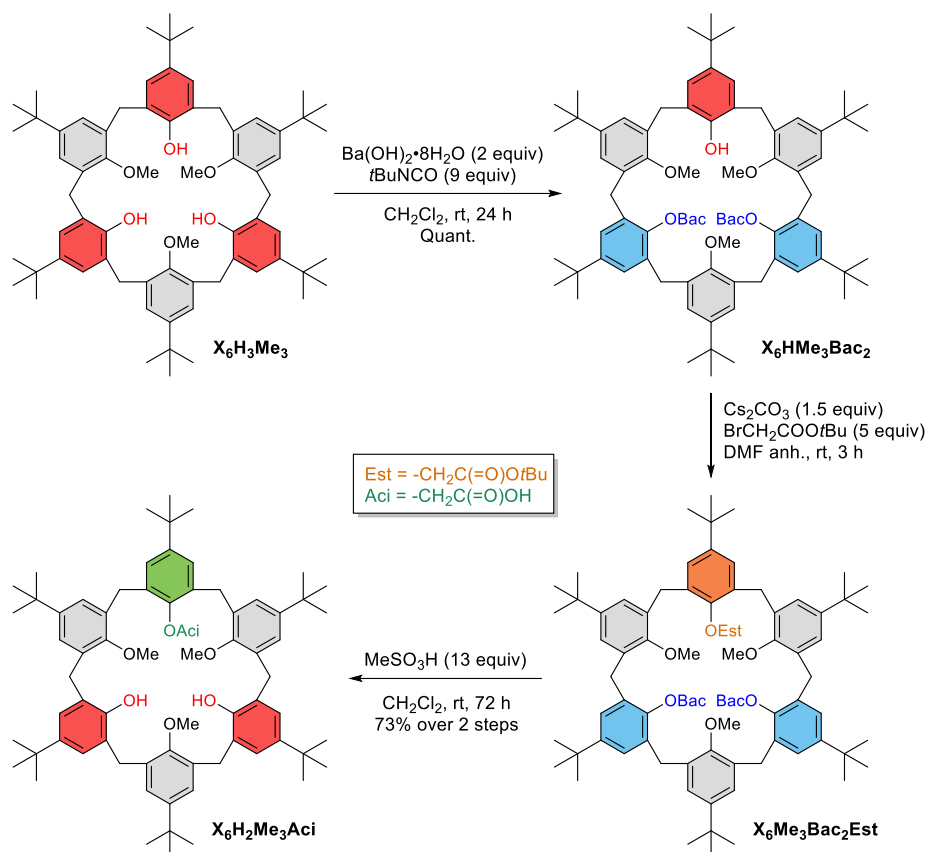


Schéma 3. Voie de synthèse du $X_6H_2Me_3Aci$ exploitant la carbamation « all-but-one ».

La principale difficulté rencontrée au cours du développement de cette voie était liée à la sensibilité des groupes Bac en milieu basique. En effet, des bases fortes peuvent déprotoner les NH des groupements Bac menant ainsi à la réaction d'élimination libérant le $tBuNCO$. Il faut cependant une base suffisamment forte pour déprotoner le phénol qui, une fois sous forme de phénolate, pourra réagir avec l'agent alkylant. Il faut noter que les pK_a de phénols calixaréniques sont dépendant de la structure chimique du calixarène en raison des nombreuses possibilités de liens H intramoléculaires pouvant stabiliser la forme phénolique ou la forme phénolate.^{26,27} Un exemple probant d'une telle stabilisation a d'ailleurs été étudié au cours de ces travaux de thèse et est décrit plus en détail dans la section 5 de ce chapitre.

Nous avons testé diverses bases (*i.e.* DMAP, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOH, $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$, NaH) en présence d'un excès d'agent alkylant dans le DMF anhydre à température ambiante (Tableau 1). Les réactions ont été suivies par ESI-MS et/ou RMN 1H . L'utilisation de 1,5 équivalents de Cs_2CO_3 s'est révélé être le meilleur compromis entre la nécessité de déprotoner le phénol du $X_6HMe_3Bac_2$ sans déprotoner les NH des groupes Bac.

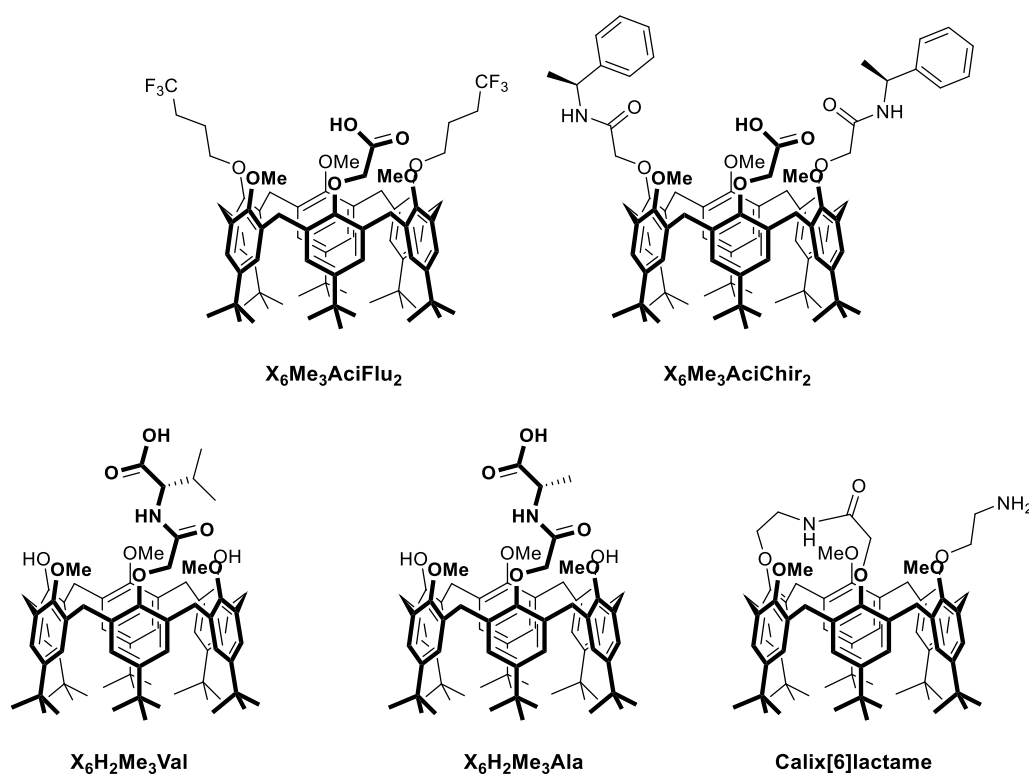
Le calixarène mono-acide $X_6H_2Me_3Aci$ a servi de substrat de départ pour la synthèse de divers calixarènes, pour la plupart chiraux. Les synthèses ont été réalisées sous ma supervision par trois chercheurs, chacun lié à une collaboration distincte. Les produits d'intérêts finaux sont représentés ci-dessous (Figure 14).

²⁶ K. Araki, K. Iwamoto, S. Shinkai, T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3480-3485.

²⁷ H. Yamamoto, T. Sakaki, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **2004**, *23*, 469-472.

Tableau 1. Conditions testées pour l'alkylation du **X₆HMe₃Bac₂**.

Base	Equivalents	Résultat
DMAP	2,0	Substrat de départ non réagi
K ₂ CO ₃	5,0	Réaction partielle : X₆HMe₃Bac₂ + X₆Me₃Bac₂Est
Cs ₂ CO ₃	0,5	Réaction partielle : X₆HMe₃Bac₂ + X₆Me₃Bac₂Est
Cs ₂ CO ₃	1,0	Réaction partielle : X₆HMe₃Bac₂ + X₆Me₃Bac₂Est
Cs ₂ CO ₃	1,5	Seul X₆Me₃Bac₂Est est observé
KOH	2,7	Réaction partielle : X₆HMe₃Bac₂ + X₆Me₃Bac₂Est
Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	2,0	Substrat de départ non réagi
NaH	1,1	Mélange résultant de la décarbamatation

**Figure 14.** Structures des composés d'intérêt synthétisés à partir du **X₆H₂Me₃Aci**.

Les composés **X₆Me₃AciFlu₂** et **X₆Me₃AciChir₂** ont été synthétisés par Mélanie Mignot (Université de Rouen) dans le cadre d'une collaboration entre les groupes des Prof. Ivan Jabin et Pascal Cardinael. L'objectif de cette collaboration était de greffer ces calixarènes par couplage de type peptidique sur de la silice modifiée comportant des fonctions amines pour développer de nouvelles phases stationnaires pour chromatographie solide-liquide.

Les composés **X₆H₂Me₃Val** et **X₆H₂Me₃Ala** ont été synthétisés par Mallaury Laurent (Université de Mons) dans le cadre d'une collaboration entre les groupes des Prof. Ivan Jabin et Pascal Gerbaux. L'objectif de cette collaboration était de développer une méthode pour déterminer les propriétés d'un récepteur chiral dans le cadre de discrimination énantiosélective d'invités en exploitant la spectrométrie de masse.

Le **calix[6]lactame** a été synthétisé par Daniela Ajami (Université libre de Bruxelles) dans le cadre d'une collaboration entre les Prof. Ivan Jabin et Michel Luhmer. Ce récepteur a été synthétisé pour étudier la reconnaissance chirale avec des récepteurs présentant une chiralité inhérente.

Les travaux liés à ces collaborations sont en cours et ne seront pas présentés plus en détail ici.

C. Exceptions à la carbamatation « all-but-one »

Bien que la carbamatation « all-but-one » de calixarènes s'est avérée être générale et efficace, deux cas exceptionnels pour lesquels la sélectivité était plus faible qu'en règle générale ont été rencontrés au cours de ces travaux de thèse. Il s'agit de la carbamatation des calixarènes **Y₆H₆** et **X₄H₄** (Schéma 4). Ces exceptions sont dues à la formation d'intermédiaires stables partiellement carbamatés empêchant la réaction de se poursuivre jusqu'à la carbamatation de tous les phénols sauf un dans les conditions classiquement utilisées (*i.e.* CH₂Cl₂, base, température ambiante). Nous avons toutefois tenté de pousser les réactions pour arriver aux produits penta- et tri-carbamatés respectivement pour **Y₆H₆** et **X₄H₄**.

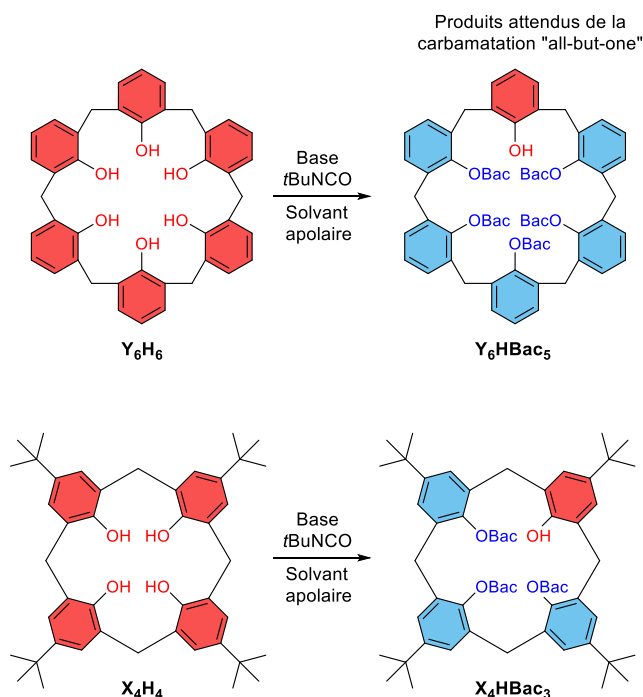


Schéma 4. Produits attendus à l'issue de la carbamatation « all-but-one » des calixarènes **Y₆H₆** et **X₄H₄**.

Carbamatation du Y₆H₆

Les essais visant à optimiser la synthèse du **Y₆HBac₅** sont repris dans le Tableau 2. Les suivis ont été réalisés par TLC et/ou ESI-MS. Aucune de ces conditions n'a mené à la formation d'un unique produit. Notons que même dans les mélanges complexes et au cours des réactions menées à haute température, aucune trace du composé per-fonctionnalisé **Y₆Bac₆** n'a été observée en accord avec le mécanisme proposé pour rationaliser la sélectivité « all-but-one ». Les expériences réalisées dans le toluène (entrées 8 et 9) ont montré que la carbamatation ne se produisait pas à haute température, ce qui peut être expliqué par la dégradation du *t*BuNCO en *N,N'*-di-*t*Bu-urée (sous-produit usuel de la carbamatation « all-but-one », voir Schéma 5) qui serait accélérée dans ces conditions. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le CH₂Cl₂ à 50°C (entrées 5 et 6) en présence de Ba(OH)₂. Dans ces

conditions, trois produits ont été observés et identifiés par HPLC-MS : deux régioisomères du $Y_6H_2Bac_4$ et le Y_6HBac_5 désiré (voir Figure 15 pour l'analyse correspondant à l'entrée 6 du Tableau 2).

Tableau 2. Conditions testées pour la carbamatation du Y_6H_6 . Chaque expérience a été réalisée avec 18 equiv de $tBuNCO$.

Entrée	Base (equiv)	Solvant	T	Temps	Résultat
1	KOH (1,0)	CH ₂ Cl ₂	rt	66 h	Mélange complexe
2	KOH (1,1)	CH ₂ Cl ₂	50°C (P)	41 h	Y_6H_6 + $Y_6H_4Bac_2$ + Y_6HBac_5
3	KOH (1,7)	CH ₂ Cl ₂	50°C (P)	43 h	Mélange complexe
4	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O (2)	CH ₂ Cl ₂	rt	24 h	$Y_6H_4Bac_2$ + $Y_6H_2Bac_4$ + Y_6HBac_5
5	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O (2)	CH ₂ Cl ₂	50°C (P)	23 h	$Y_6H_2Bac_4$ + Y_6HBac_5
6	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O (2)	CH ₂ Cl ₂	50°C (P)	48 h	$Y_6H_2Bac_4$ + Y_6HBac_5
7	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O (2)	(CH ₂ Cl) ₂	90°C	23 h	Mélange complexe ^[a]
8	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O (2)	Toluène	rt	23 h	$Y_6H_4Bac_2$ + Y_6HBac_5
9	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O (2)	Toluène	80°C	46 h	Principalement Y_6H_6

Les expériences marquées (P) ont été réalisées dans un réacteur sous la pression de vapeur du solvant. Les résultats ont été déterminés par ESI-MS. ^[a] De Y_6H_6 à Y_6HBac_5 avec les intermédiaires en proportions variables.

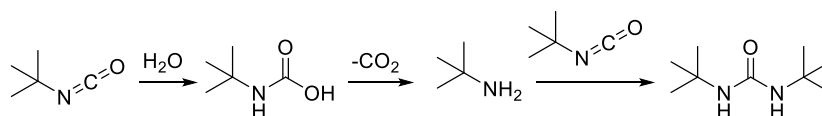


Schéma 5. Dégradation du $tBuNCO$ en N,N' -di- tBu -urée.

Des temps de réactions plus longs ou l'ajout de $tBuNCO$ n'ont pas permis de pousser la réaction vers la formation du Y_6HBac_5 ce qui peut s'expliquer par une stabilisation inattendue des deux régioisomères tétra-carbamates les empêchant de réagir avec le $tBuNCO$. Auquel cas, le Y_6HBac_5 observé aurait été formé par le troisième régioisomère tétra-carbamaté qui n'est, quant à lui, plus observé. Ces trois produits n'ont malheureusement pas pu être séparés par chromatographie flash et les spectres RMN ¹H du mélange sont trop complexes pour pouvoir identifier les deux régioisomères du $Y_6H_2Bac_4$. Cela démontre l'intérêt de développer des réactions sélectives pour limiter les problèmes de purification dus à la présence de multiples itéro- et/ou régioisomères. La stabilisation de deux des trois régioisomères du $Y_6H_2Bac_4$ ne peut être expliquée par la seule notion de distance entre les phénols (Figure 16). En effet, nous avons montré au préalable que les régioisomères de calix[6]arènes tétra-méthylés $X_6H_2Me_4-1,2,3,5$ et $X_6H_2Me_4-1,2,4,5$ comportant chacun deux unités phénoliques non adjacentes réagissent avec le $tBuNCO$ dans des conditions plus douces que celles employées pour le Y_6H_6 (voir Chapitre II.2.A).

Cette stabilisation peut en revanche s'expliquer en combinant le paramètre de distance entre les phénols et la présence de groupes Bac fortement encombrés sur la structure. En effet, nous pouvons imaginer que les groupements Bac présent sur les calixarènes-tétra-Bac $Y_6H_2Bac_4-1,2,3,5$ et $Y_6H_2Bac_4-1,2,4,5$ (Figure 16) limitent l'approche des différentes fonctions impliquées dans la réaction (*i.e.* le $tBuNCO$, lui aussi fortement encombré, le phénolate et le phénol, ces derniers étant en positions distales). Ceci ne serait évidemment pas le cas pour le $Y_6H_2Bac_4-1,2,3,4$ dont les deux phénols sont adjacents, permettant ainsi l'approche des différents partenaires et la formation du Y_6HBac_5 . Si cette hypothèse s'avère exacte, cela appuierait davantage le mécanisme proposé pour la carbamatation des calixarènes dans ce type de conditions (*i.e.* milieu apolaire et absence de donneur de proton externe). Notons que dans le cas du X_6H_6 , une grande régiosélectivité est observée pour un des intermédiaires

carbamatés comme nous le verrons plus loin (Chapitre II.5), ce qui pourrait expliquer que la réaction se poursuit jusqu'au $\mathbf{X}_6\mathbf{HBac}_5$ proprement.

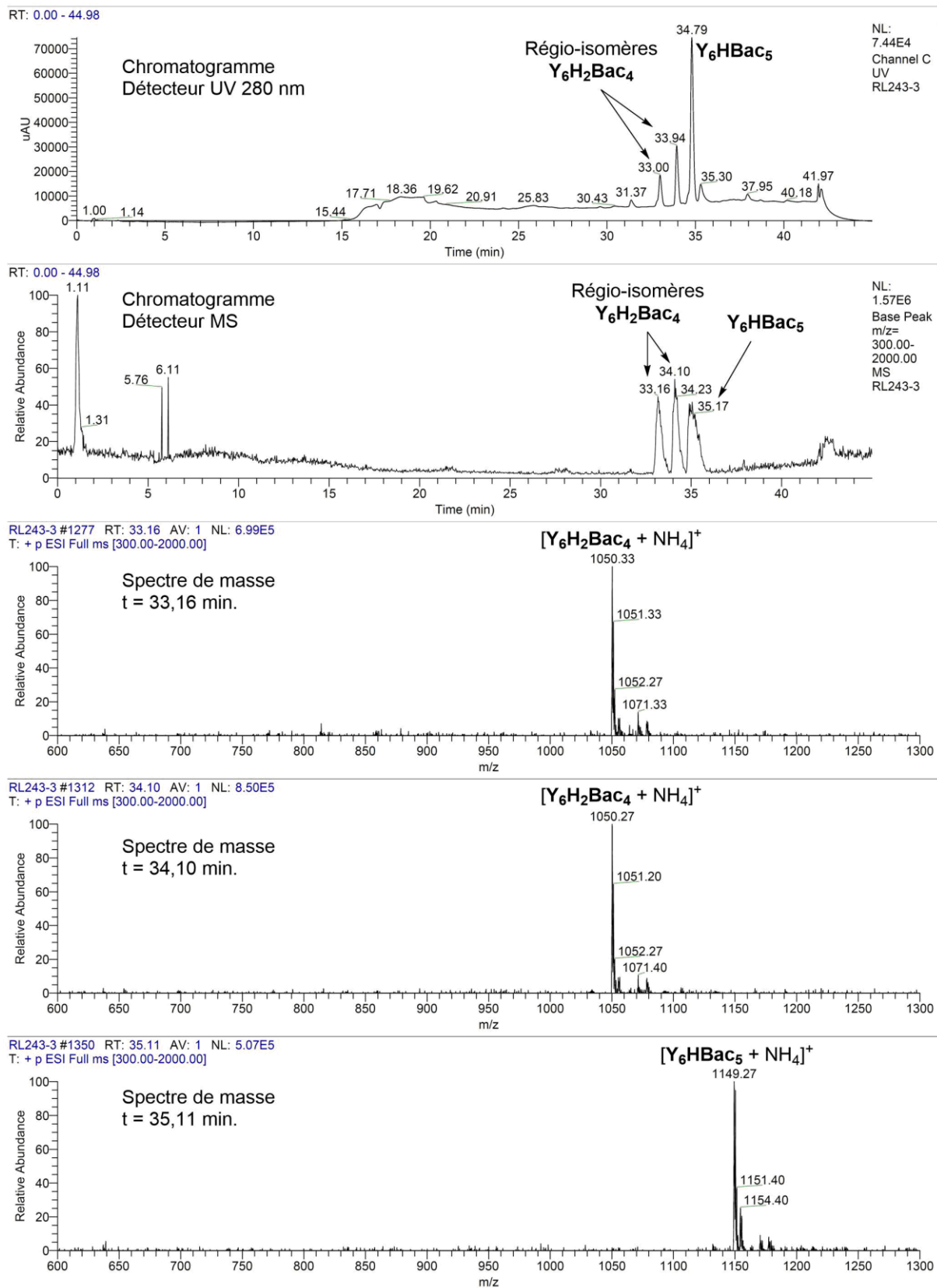


Figure 15. Chromatogrammes et spectres de masses issus de l'analyse HPLC-MS du mélange de $\mathbf{Y}_6\mathbf{H}_2\mathbf{Bac}_4$ et $\mathbf{Y}_6\mathbf{HBac}_5$ obtenu par carbamatation du $\mathbf{Y}_6\mathbf{H}_6$ (Tableau 2, entrée 6).

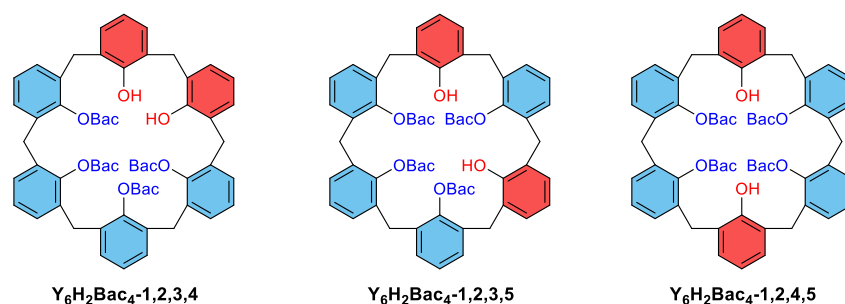


Figure 16. Structures des trois régioisomères possibles du $Y_6H_2Bac_4$.

Carbamatisation du X_4H_4

Le cas du X_4H_4 est un cas très particulier. Premièrement, ce composé est beaucoup moins soluble dans le CH_2Cl_2 que son équivalent hexamérique X_6H_6 . L'utilisation de $Ba(OH)_2$ et la formation du complexe barique correspondant n'amène qu'à une solubilité encore plus faible empêchant la réaction de carbamatisation de se produire. Seules des traces de produits de carbamatisation ont été observées dans ces conditions, même en présence d'un large excès de $tBuNCO$ (*i.e.* 20 equiv). En revanche, l'utilisation de $NaOH$ mène à la solubilisation complète du calixarène dans le dichlorométhane, ce qui peut être expliqué par la formation d'un complexe sodique X_4H_3Na plus soluble. L'utilisation de quantités plus raisonnables de $tBuNCO$ (*i.e.* 12 equiv ; 3 equiv/ArOH) mène principalement à la formation du composé mono-carbamaté X_4H_3Bac qui semble être stable. Cette stabilité peut être expliquée par des liens H intramoléculaires stabilisant le phénolate de sodium X_4H_2BacNa limitant donc sa réactivité face au $tBuNCO$ (Figure 17). Une telle stabilisation de phénolate par liens H intramoléculaires est un phénomène classique dans la chimie des calixarènes (*cf.* Chapitre I.3). Il est aussi possible que le lien H $NH\cdots O$ rapproche le tBu du phénolate augmentant l'encombrement stérique local et limitant donc l'approche d'un second $tBuNCO$ nécessaire à la seconde carbamatisation. Cet intermédiaire stable mono-carbamate pourrait s'avérer intéressant dans le domaine de la modification sélective de calixarènes mais n'a pas été étudié dans le cadre de ces travaux.

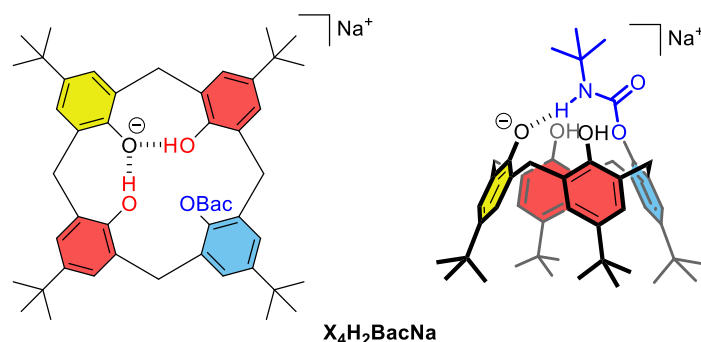
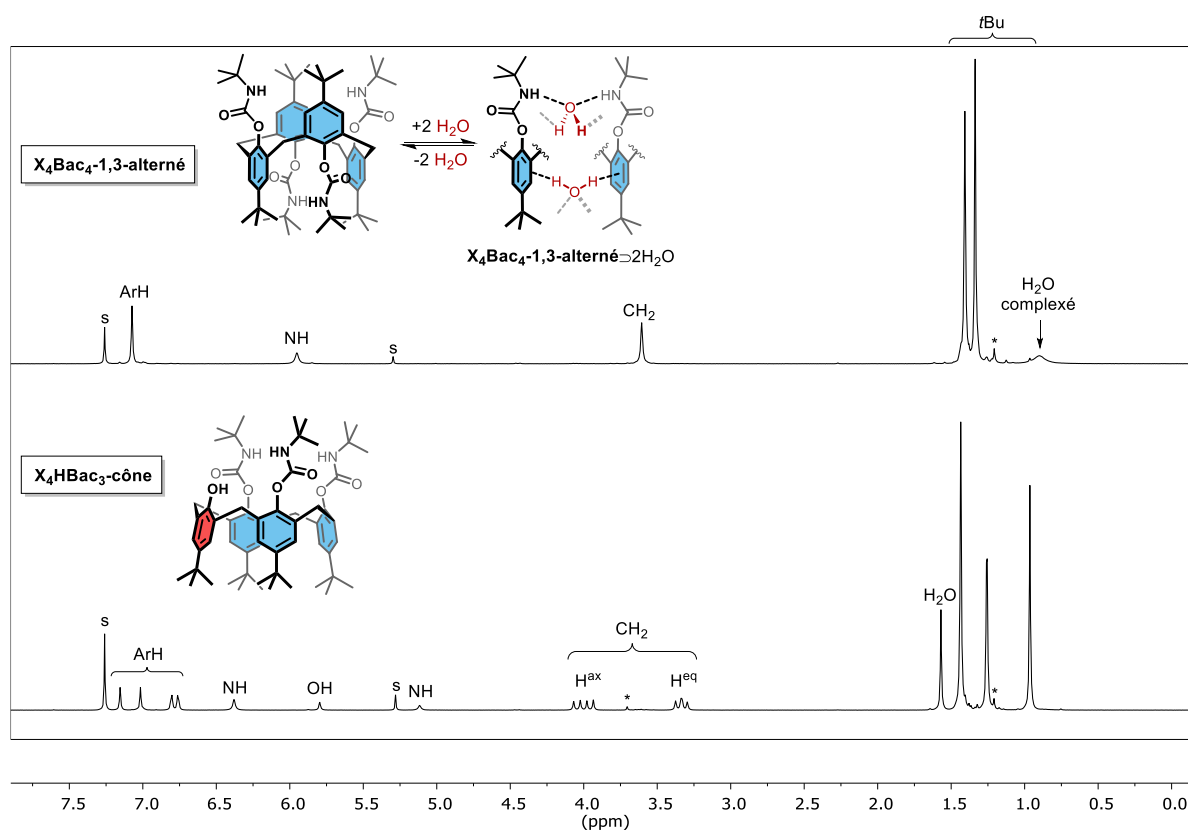
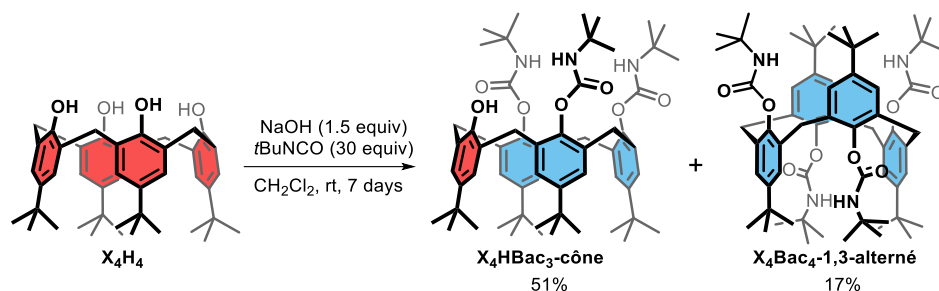


Figure 17. Rationalisation de la stabilisation du phénolate du X_4H_2BacNa par liens H intramoléculaires.

Fort heureusement, cette stabilisation n'est pas aussi importante que dans le cas des régioisomères stables du $Y_6H_2Bac_4$ étant donné que l'ajout de $tBuNCO$ (au moins un total de 20 equiv) et un temps de réaction plus long (une semaine) permet petit à petit de franchir cette barrière et de mener majoritairement au X_4HBac_3 attendu pour la carbamatisation « all-but-one » (Schéma 6). Notons que seul l'atropoisomère cône du X_4HBac_3 est observé mais qu'un produit de per-carbamatisation $X_4Bac_4-1,3$ -alterné est également formé dans ces conditions. Ce résultat surprenant de prime abord peut s'expliquer de la manière suivante. Il a été observé que le $X_4Bac_4-1,3$ -alterné est un complexant d'eau

comme le montre le déplacement des signaux de l'eau vers les champs forts sur les spectres RMN ^1H de ce calixarène (Figure 18). L'étude des propriétés hôte-invité du $\text{X}_4\text{Bac}_4\text{-1,3-alterné}$ est d'ailleurs présentée de manière plus détaillée dans le Chapitre III.2. De ce fait, il est permis d'imaginer que son intermédiaire $\text{X}_4\text{HBac}_3\text{-1,3-alterné}$ (ou cône partiel étant donné que l'inversion de l'unité phénolique est permise) est également un complexant d'eau. La supramolécule $\text{X}_4\text{HBac}_3\text{-1,3-alterné} \supset \text{H}_2\text{O}$ comporte donc un donneur de proton potentiel (*i.e.* l'eau incluse) permettant la dernière réaction de carbamatation. Ceci est supporté par le fait que le $\text{X}_4\text{HBac}_3\text{-cône}$, n'ayant pas d'affinité notable pour l'eau comme le montre le signal de l'eau à un déplacement chimique usuel en RMN ^1H (voir Figure 18), est accumulé tandis que le $\text{X}_4\text{HBac}_3\text{-1,3-alterné}$ (intermédiaire au $\text{X}_4\text{Bac}_4\text{-1,3-alterné}$) est entièrement consommé dans les conditions de réaction. Précisons que le $\text{X}_4\text{HBac}_3\text{-cône}$ ne peut pas être un intermédiaire du $\text{X}_4\text{Bac}_4\text{-1,3-alterné}$ compte tenu de l'impossibilité d'inverser ses unités phénoliques carbamatées, les groupes Bac étant trop volumineux pour passer à travers le macrocycle.



D. Extension de la carbamatation sélective à d'autres plateformes polyphénoliques

Compte tenu de la sélectivité exceptionnelle observée pour la carbamatation « all-but-one » sur les calixarènes, et du mécanisme lié à cette sélectivité, nous avons entrepris de vérifier si une sélectivité particulière pouvait également être observée lors de l'addition d'autres plateformes polyphénoliques sur du *t*BuNCO (*i.e.* cyclotrivratriylènes,²⁸ résorcinarènes,⁷ pillararènes,^{29,30} voir Figure 19). Le cas des hétéralixarènes sera abordé plus loin (voir Chapitre II.4).

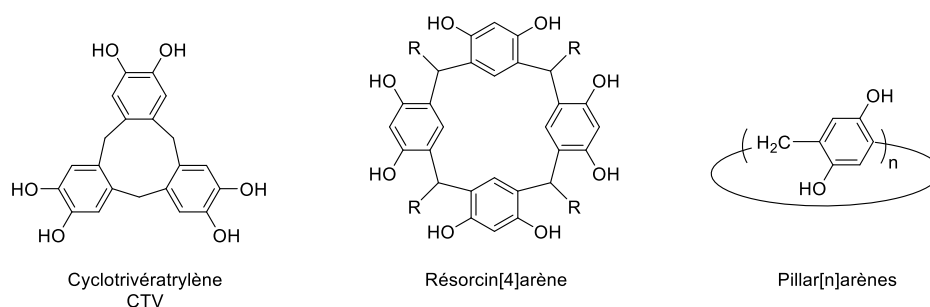


Figure 19. Structures des plateformes polyphénoliques autres que calixarènes testées pour la carbamatation sélective.

Les CTVs et résorcine[4]arènes adoptent une conformation en bol similaire à la conformation cône des calixarènes mais, contrairement aux calixarènes, leurs groupes hydroxyles sont placés sur le grand col ouvert vers l'extérieur et donc intrinsèquement moins encombré. Les distances inter-hydroxyles et leurs orientations relatives sont également différentes par rapport aux calixarènes. L'ensemble de ces facteurs peut *a priori* conditionner la sélectivité observée dans le cas de la carbamatation par *t*BuNCO suivant le mécanisme impliquant une assistance intramoléculaire que nous avons proposé pour décrire cette réaction en conditions apolaires et en absence de donneur de proton externe. Le cas des pillararènes adoptants une conformation cylindrique est, quant à lui, intermédiaire (le cylindre ne comportant ni grand ni petit col).

Les essais sur le CTV hexahydroxyle parent et le résorcine[4]arène méthylé au niveau des ponts méthyloxy ($R = \text{Me}$ en Figure 19) se sont révélés difficiles à mettre en oeuvre. En effet, ces composés sont beaucoup moins solubles que les calixarènes dans des solvants apolaires tels que solvants chlorés ou le toluène, et ce même à chaud. Néanmoins, nous avons testé les meilleures conditions déterminées pour la carbamatation « all-but-one » du $\mathbf{X_6H_6}$ en variant la nature du solvant : $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (2 equiv), *t*BuNCO (3 equiv/OH), CH_2Cl_2 ou toluène. Les réactions ont été suivies par ESI-MS pendant 4 à 8 jours permettant d'observer la formation de divers itéromères de carbamatation, parfois à l'état de traces uniquement. Les réactions étant particulièrement lentes en raison de la faible solubilité des substrats de départ et des produits de carbamatation, il nous est impossible de statuer quant à la possible sélectivité d'une telle réaction de carbamatation. L'utilisation de CTVs partiellement alkylés ou de résorcine[4]arènes présentant des chaînes alkyles latérales (R) plus longues permettrait

⁷ P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.

²⁸ M. J. Hardie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 516-527.

²⁹ T. Ogoshi, S. Kunai, S. Fujinami, T. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022-5023.

³⁰ M. Xue, Y. Yang, X. Chi, Z. Zhang, F. Huang, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1294-1308.

de limiter les problèmes de solubilité. Nous n'avons cependant pas continué dans cette voie au profit de la réalisation d'autres projets au cours de cette thèse.

Dans le cas des pillararènes, nous avons testé le pillar[5]arène qui est le plus communément étudié en raison de sa synthèse plus aisée par rapport aux autres pillar[n]arènes. Celui-ci étant soluble dans les conditions classiques de carbamatation « all-but-one » pour les calixarènes, la carbamatation se produit dans des temps similaires à ceux observés pour les calixarènes. A la différence des calixarènes, les pillararènes sont des oligomères d'hydroquinones et sont, par conséquent, sensibles à l'oxydation en quinone. Le suivi ESI-MS de la réaction a donc montré la formation de produits d'oxydation des différents itéromères de carbamatation empêchant la réaction de se poursuivre par absence de position phénolique réactive (Schéma 7 et Figure 20). Notons toutefois qu'aucune trace de pillar[5]arène-déca-Bac (*i.e.* produit de per-carbamatation) n'a été observée comme on pouvait l'espérer de la carbamatation « all-but-one ».

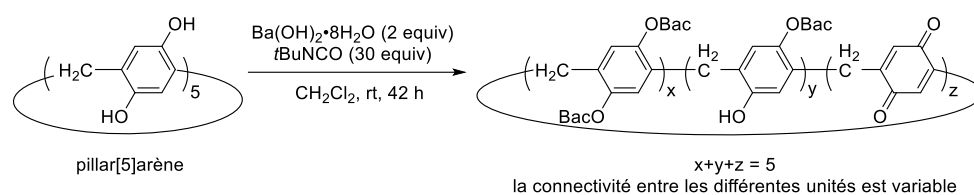
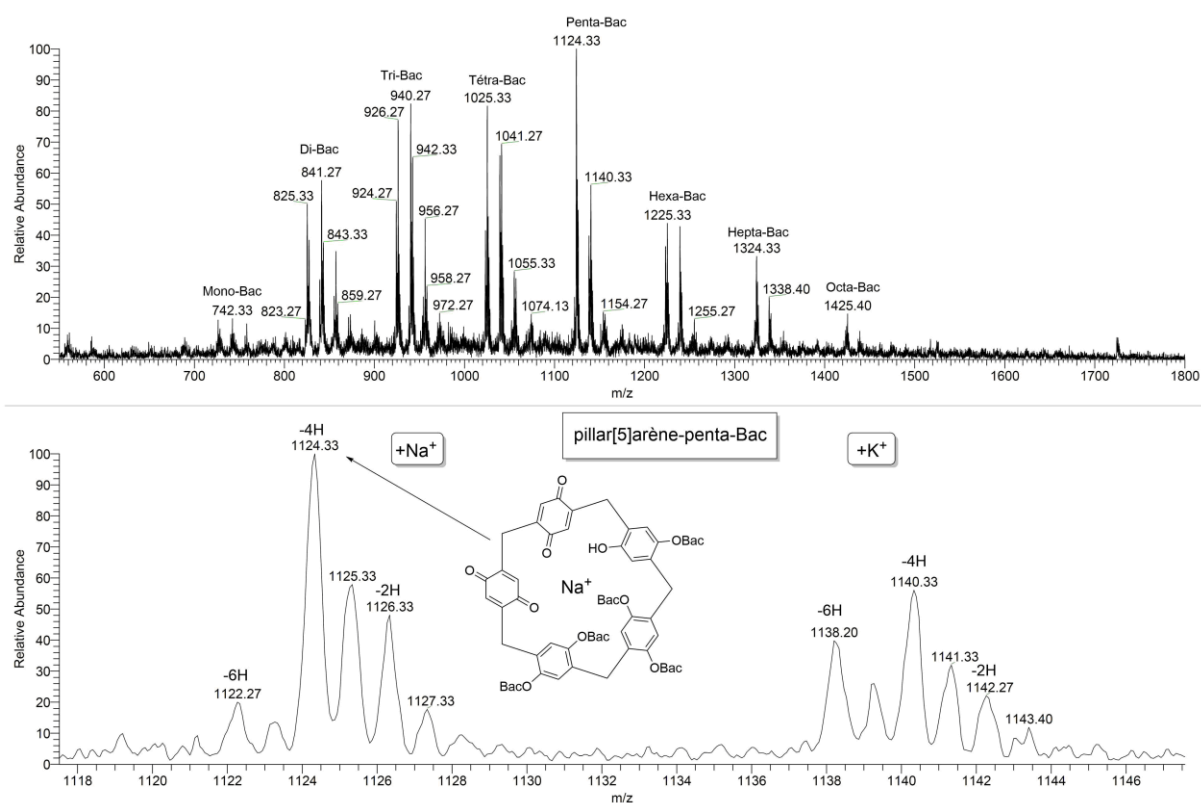


Schéma 7. Carbamatation du pillar[5]arène par *t*BuNCO.



Ces problèmes d'oxydation ont également été observés en absence d'oxygène (*i.e.* solution dégazée et placée sous atmosphère inerte). Nous avons par conséquent envisagé l'utilisation de pillar[5 ou 6]arènes alkylés au niveau d'une seule extrémité ne comprenant par conséquent plus d'unité hydroquinone oxydable. De tels composés n'ayant jamais été décrits dans la littérature, des essais de synthèse ont été menés au laboratoire (Schéma 8). Parmi les voies de synthèse de pillar[5 et 6]arènes décrites dans la littérature, les plus simples et efficaces consistent en la réaction de 1,4-dialkoxybenzène avec du *para*-formaldéhyde catalysée par un acide de Lewis en solvant chloré.^{31,32,33} Une procédure décrite n'utilisant pas de solvant organique a été testée pour synthétiser le précurseur de pillararène 1-benzyloxy-4-méthoxybenzène.³⁴ La procédure décrite initialement pour des échelles inférieures à 100 mg en 4-méthoxyphénol a dû être modifiée (*i.e.* ajout d'un solvant organique et d'une base plus forte) pour monter à l'échelle du gramme permettant ainsi d'obtenir plusieurs grammes de 1-benzyloxy-4-méthoxybenzène avec 84% de rendement après chromatographie flash. Malheureusement, les différentes conditions testées pour l'étape de macrocyclisation catalysée par acide de Lewis n'ont pas permis de former les pillar[5 et 6]arènes désirés en quantités appréciables. Des traces de pillar[5 et 6]arènes ont bien été observées par analyse ESI-MS mais les analyses RMN ont principalement montré des signaux extrêmement larges attribués à des polymères. Ces travaux n'ont pas été poursuivis au profit d'autres projets au cours de cette thèse.

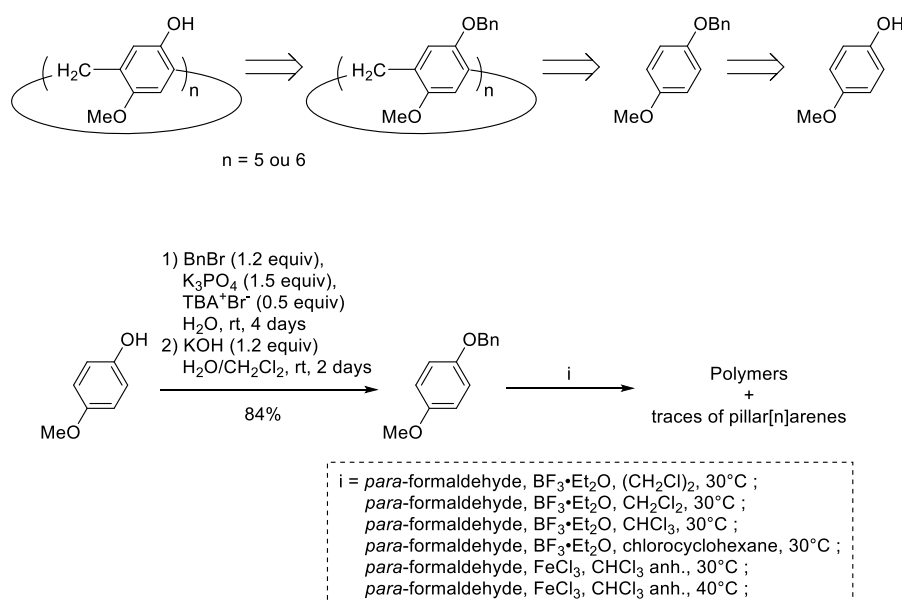


Schéma 8. Rétrosynthèse envisagée pour l'obtention de pillar[n]arènes alkylés au niveau d'une extrémité et résultats des essais de synthèse.

³¹ T. Ogoshi, T. Aoki, K. Kitajima, S. Fujinami, T.-a. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 328-331.

³² H. Q. Tao, D. R. Cao, L. Z. Liu, Y. H. Kou, L. Y. Wang, H. Meier, *Sci. China Chem.* **2012**, *55*, 223-228.

³³ T. Ogoshi, N. Ueshima, T. Akutsu, D. Yamafuji, T. Furuta, F. Sakakibara, T.-a. Yamagishi, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5774-5777.

³⁴ H. Wang, Y. Ma, H. Tian, A. Yu, J. Chang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2669-2673.

3. Développement d'une voie douce pour l'oxydation de calixarènes en calixquinones

Les calixquinones ont rencontré un intérêt grandissant au cours de ces dernières années en raison, d'une part, de leurs propriétés redox et photophysiques exploitables dans le cadre de la reconnaissance moléculaire³⁵ et, d'autre part, de leur utilisation dans le développement de batteries.³⁶ Certains systèmes étudiés sont des calixarènes dont seules certaines unités phénoliques sont oxydées en quinones. Il n'existe cependant pas de méthode générale pour l'obtention de tels systèmes. Nous avons par conséquent envisagé d'exploiter la carbamatation « all-but-one » pour accéder à des calixarènes-mono-quinone. La majeure partie des voies d'oxydation directe de calixarènes en calixquinones n'est malheureusement pas compatible avec l'utilisation de groupements Bac en raison de l'utilisation de conditions rudes et fortement acides.³⁷ Les autres méthodes directes exploitent l'oxydation anodique sur de faibles échelles à l'aide d'appareillages qui ne nous sont pas accessibles.³⁸ Des voies multi-étapes existent mais sont fastidieuses en comparaisons aux voies d'oxydation directes.^{36a,39}

Pour pallier à cette situation, nous avons mis au point des conditions plus douces pour l'oxydation directe de calixarènes en calixquinones. Ces conditions exploitent les travaux d'Omura sur l'oxydation de divers phénols *o,o',p*-tri-substitués en *para*-quinones à l'aide d'oxyde de plomb (IV) et d'acide perchlorique.⁴⁰ A notre connaissance, la première utilisation de telles conditions sur un calixarène a été réalisée par Andréa Brugnara au cours de sa thèse dans le groupe du Prof. Olivia Reinaud à l'Université Paris Descartes qui est en étroite collaboration avec le groupe du Prof. Ivan Jabin au LCO.⁴¹ Nous avons optimisé ces conditions pour généraliser leur utilisation à différents calixarènes ce qui a mené à une publication présentée ci-dessous.⁴²

³⁵ a) Y. O. Kim, Y. M. Jung, S. B. Kim, B. H. Hong, K. S. Kim, S. M. Park, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 4927-4936; b) Y.-R. Kim, R. S. Kim, S. K. Kang, M. G. Choi, H. Y. Kim, D. Cho, J. Y. Lee, S.-K. Chang, T. D. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18957-18967; c) V. Felix, M. G. B. Drew, P. R. A. Webber, P. D. Beer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 521-532.; d) M. Hissler, A. Harriman, P. Jost, G. Wipff, R. Ziessel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3249-3252; e) P. D. Beer, P. A. Gale, Z. Chen, M. G. B. Drew, J. A. Heath, M. I. Ogden, H. R. Powell, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5880-5893; f) P. R. A. Webber, G. Z. Chen, M. G. B. Drew, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2265-2268; g) P. R. A. Webber, P. D. Beer, G. Z. Chen, V. Felix, M. G. B. Drew, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5774-5785.

³⁶ a) W. Huang, Z. Zhu, L. Wang, S. Wang, H. Li, Z. Tao, J. Shi, L. Guan, J. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9162-9166; b) K. Pirnat, R. Dominko, R. Cerc-Korošec, G. Mali, B. Genorio, M. Gaberscek, *J. Power Sources* **2012**, *199*, 308-314; c) B. Genorio, K. Pirnat, R. Cerc-Korošec, R. Dominko, M. Gaberscek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7222-7224.

³⁷ a) P. A. Reddy, R. P. Kashyap, W. H. Watson, C. D. Gutsche, *Isr. J. Chem.* **1992**, *32*, 89-96; b) E. J. Cho, S. S. Hwang, J. M. Oh, L. H. Kyoung, S. Jeon, K. C. Nam, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2001**, *22*, 782-784; c) M. D. Lankshear, A. R. Cowley, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2006**, 612-614; d) M. D. Lankshear, I. M. Dudley, K.-M. Chan, A. R. Cowley, S. M. Santos, V. Felix, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2248-2263; e) S. C. Picot, B. R. Mullaney, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6230-6237.

³⁸ a) R. Vataj, A. Louati, C. Jeunesse, D. Matt, *Electrochem. Commun.* **2000**, *2*, 769-775; b) S. Meddeb-Limem, S. Besbes-Hentati, H. Said, M. Bouvet, *Electrochim. Acta* **2011**, *58*, 372-382.

³⁹ a) Y. Morita, T. Agawa, Y. Kai, N. Kanehisa, N. Kasai, E. Nomura, H. Taniguchi, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1349-1352. b) Y. Morita, T. Agawa, E. Nomura, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3658-3662.

⁴⁰ K. Omura, *Synthesis* **1998**, *1998*, 1145-1148.

⁴¹ A. Brugnara, Thèse de l'Université Paris Descartes, 2013.

⁴² R. Lavendomme, L. Troian-Gautier, S. Zahim, O. Reinaud, I. Jabin, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1665-1668.

One Step Synthesis of Calix[*n*]quinones through the HClO₄/PbO₂-Mediated Oxidation of Calix[*n*]arenes

Roy Lavendomme,^[a,b] Ludovic Troian-Gautier,^[a] Sara Zahim,^[a] Olivia Reinaud,^{*[c]} and Ivan Jabin^{*[a]}

European Journal of Organic Chemistry **2016**, 1665-1668.

^[a] Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles, 50 avenue F. D. Roosevelt, CP160/06 1050 Brussels, Belgium.

E-mail: ijabin@ulb.ac.be

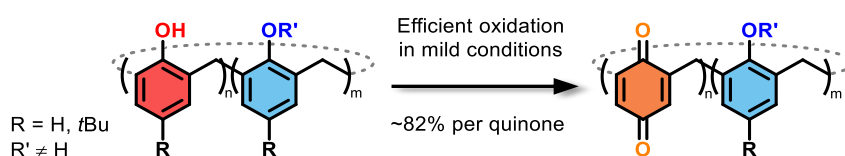
<http://chimorg.ulb.ac.be/>

^[b] Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université libre de Bruxelles, 50 avenue F. D. Roosevelt, CP160/08 1050 Brussels, Belgium.

^[c] Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (CNRS UMR 8601), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 45 rue des Saints Pères, 75006 Paris, France.

E-mail: olivia.reinaud@parisdescartes.fr

<http://www.biomedicale.parisdescartes.fr/umr8601/-Chimie-Bioinorganique-.html>



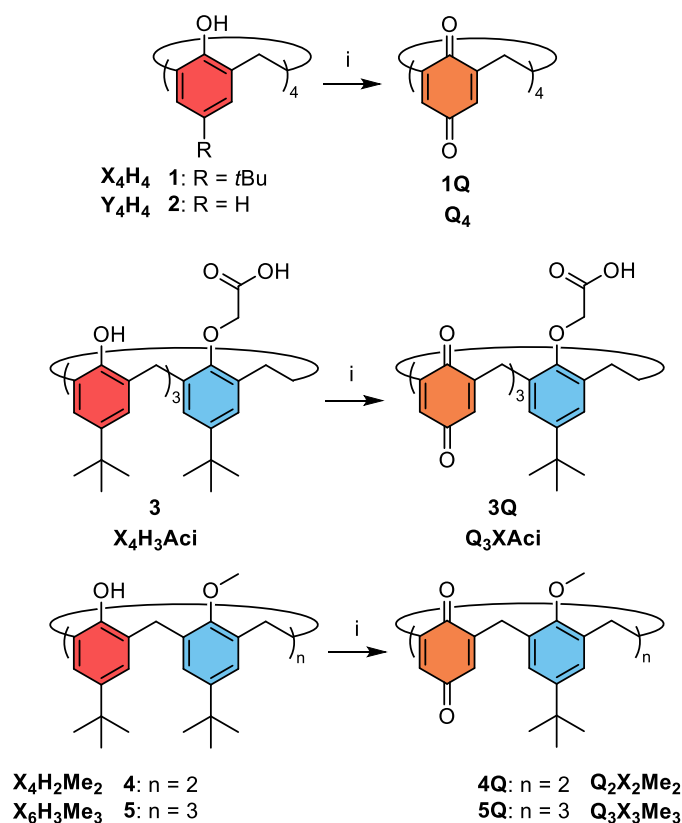
Abstract: A procedure using HClO₄ and PbO₂ allows the straightforward oxidation of *para*-substituted and unsubstituted calix[*n*]arenes into the corresponding calix[*n*]quinones in *ca.* 82% yield per quinone unit. These mild conditions constitute a good alternative to the classical procedure that involves highly toxic thallium(III) salts in trifluoroacetic acid.

Introduction

Calix[*n*]quinones have attracted considerable attention over the last decades for their host-guest, electrochemical and photophysical properties.^[1] In this regard, it was recently shown that calix[4]quinones can be used as the cathode of rechargeable lithium-ion batteries.^[2] Moreover, calix[*n*]quinones and the corresponding hydroquinone derivatives constitute interesting synthetic intermediates for the further functionalization of calixarenes.^[3] Nonetheless, the straightforward and efficient synthesis of calix[*n*]quinones from the parent *p*-*t*Bu-calix[*n*]arenes remains challenging. Indeed, on the one hand, multi-step syntheses involving prior de-*tert*-butylation of the *p*-*t*Bu-phenol units proceed generally in low global yields. On the other hand, the most efficient and popular procedure for the direct oxidation of the *p*-*t*Bu-phenol units into quinones employs extremely toxic thallium(III) salts in trifluoroacetic acid.^[4] Moreover, these harsh conditions lead to variable yields. A similar approach involving sodium perborate instead of heavy metal-based oxidant has been reported with moderate yields but this methodology is applicable to de-*tert*-butylated calixarenes only.^[5] Anodic oxidation of calixarenes into the quinone derivatives has been also reported but this method can be only applied on relatively small scales and requires specific apparatus.^[6] In 1998, Omura reported that the oxidation of *o,o',p*-trisubstituted phenols into the corresponding *p*-benzoquinones can be achieved by using PbO₂ and 70% aqueous HClO₄ in acetone.^[7] This PbO₂/HClO₄-mediated oxidation still involves a toxic heavy-metal-based oxidant yet safer in comparison with thallium(III) salts extreme toxicity. Herein, we show that these mild conditions can be applied to the direct oxidation of various (*p*-*t*Bu-)calix[*n*]arenes into the corresponding calix[*n*]quinones.

Results and Discussion

The $\text{PbO}_2/\text{HClO}_4$ -mediated oxidation was evaluated on various *O*-substituted and unsubstituted calix[*n*]arenes **1-5** (Scheme 1). First, preliminary experiments conducted with *p*-*t*Bu-calix[4]arene **1** showed that a minimum of 2 equiv. of PbO_2 per phenol unit are required to fully consume the starting material and the partially oxidized intermediates (TLC analysis). Besides, the oxidation did not proceed in absence of HClO_4 , whereas a large excess of HClO_4 (> ca. 100 equiv. per phenol unit) led to degradation products. As shown below, when the oxidation of **5** was attempted with less than 15 equiv. of HClO_4 per phenol unit, a lower yield was obtained (*vide infra*). All these results led us to use the conditions originally described by Omura (i.e. 2.5 equiv. of PbO_2 and 15 equiv. of HClO_4 per phenol unit in both cases) for the oxidation of calixarenes **1-5**. However, in our case, the reactions were carried out in a CH_2Cl_2 /acetone mixture instead of acetone to improve the solubility of the starting calixarenes. It should be noted that the reaction did not proceed in CH_2Cl_2 without acetone. The concentration of phenol units was set to 0.06 M in order to reach a combination of sufficient solubility of the starting calixarenes and rather short reaction times (i.e. < 2 h). In all cases, TLC and/or ESI-MS monitoring of the reactions showed that these conditions allow the oxidation to proceed smoothly at room temperature.



Scheme 1. $\text{PbO}_2/\text{HClO}_4$ -mediated oxidation of calix[*n*]arenes into calix[*n*]quinones. i) PbO_2 (2.5 equiv./ArOH), HClO_4 70% (15 equiv./ArOH), CH_2Cl_2 /acetone, room temp., 2 h.

The yields were determined by quantitative ^1H NMR analysis of the crude reaction products or after isolation of the oxidized products (Table 1). Their similarity shows that almost no product was lost during the purification process. When performed on calix[4]arene **2** and its *p*-*t*Bu-derivative **1**, the $\text{PbO}_2/\text{HClO}_4$ -mediated oxidation afforded the fully oxidized compound **1Q** with isolated yields of 34 and 42 %, respectively. At first glance, these yields can appear as moderate but the formation of **1Q**

from **1** and **2** required four successive oxidations and the average yields per oxidized unit are actually quite good (82 and 77 % respectively). Reaction of **3** allowed the isolation of the desired trisquinone **3Q** with a yield of 55 % and an average oxidation yield per quinone unit of 87 %. When performed on calix[4]arene **4** and calix[6]arene **5**, for which each phenol moiety is separated by an unreactive *O*-substituted phenol unit, the average oxidation yield per quinone remained in the same range (ca. 85 %). In this case, **4Q** and **5Q** were purified by flash chromatography on silica gel. This stands in contrast with quinones **1Q** and **3Q** for which classical flash chromatography purification was precluded because of their high polarity.

Table 1. Reaction yields for the direct oxidation of calix[*n*]arenes **1-5** into the corresponding calix[*n*]quinones [reaction conditions: PbO₂ (2.5 equiv./ArOH), HClO₄ 70% (15 equiv./ArOH), CH₂Cl₂/acetone, room temp., 2 h].

Substrate	Product	NMR yield ^[a]	Isolated yield	Average yield per oxidation
1	1Q	46%	42%	82% ^[c]
2	1Q	36%	34%	77% ^[c]
3	3Q	65%	55%	87% ^[c]
4	4Q	n/d ^[b]	72%	85% ^[d]
5	5Q	63%	59%	86% ^[c]

[a] Determined by quantitative ¹H NMR analysis of the crude product. [b] Not determined because of broad and overlapping peaks. [c] Calculated on the basis of the NMR yield. [d] Calculated on the basis of the isolated yield.

This first series of results shows that the PbO₂/HClO₄-mediated oxidation can efficiently lead to calixquinones in one step from (*p*-*t*Bu-)calix[*n*]arenes. In the case of compounds **1Q**, **4Q** and **5Q**, the yields are similar or higher than those previously reported with thallium(III) salts (14 %, ^[4a] 79 %^[8] and 19 %^[9] respectively). It is noteworthy that compound **3Q** was not reported previously. In all cases, the oxidation yield per quinone unit is centered around 82 %, suggesting that the number of initial phenol units as well as their position in the calix[*n*]arene macrocycle has no influence on the overall yield. As no starting material nor intermediate were observed in the crude product, the yield loss might therefore be a consequence of a polymerization process that could arise from macrocycle opening or covalent coupling of oxidized phenol units.^[7] This hypothesis is strengthened by the fact that, in all cases, extremely broad signals were observed in the ¹H NMR spectrum of the crude product (see the Supporting Information). To minimize the putative polymerization process, the influence of the concentration of calixarene **5** on the reaction yield was evaluated (Table 2). In all cases (entries 1-5), the reactions were monitored by TLC analysis and stopped after consumption of the starting material as well as of the intermediates. In comparison to the conditions used in the first set of experiments (i.e. [5] = 0.020 M), diluted reaction conditions only resulted in slightly lower yields (entries 2 and 3 vs 1). It is noteworthy that raising the concentration of HClO₄ at its initial value (entry 1) led to more degradation products (entry 4) as observed by ¹H NMR analysis of the crude material. This result indicates that the oxidation efficiency depends more on the number of HClO₄ equivalents than on the total acid concentration of the solution. Note that the use of less than 15 equiv. of HClO₄ per phenol

unit also led to a lower yield (entry 5), suggesting that the conditions originally described by Omura for *o,o',p*-trisubstituted phenols are also optimal for the oxidation of calixarenes.

Table 2. Influence of the concentration of calixarene **5** and of HClO₄ on the oxidation yield. Reaction conditions: 2.5 equiv. of PbO₂ in CH₂Cl₂/acetone (1:1, v/v).

Entry	[5] (M)	[HClO ₄] (M)	equiv. of HClO ₄ /ArOH	NMR yield of 5Q ^[a]
1	0.020 ^[b]	0.90	15	63%
2	0.010	0.45	15	56%
3	0.0020	0.090	15	56%
4	0.0020	0.90	150	22%
5	0.020	0.20	3.3	38%

[a] Determined by quantitative ¹H NMR analysis of the crude product. [b] "Usual" reaction conditions added as reference.

Finally, the PbO₂/HClO₄-mediated oxidation was also carried out on *p*-*t*Bu-calix[6 and 8]arenes. Although the reaction seems to proceed in both cases, the broad ¹H NMR signals (attributed to polymeric products) were so intense that we were unable to purify the corresponding quinones or to determine a yield by quantitative NMR (see the Supporting Information).

Conclusions

We have reported a PbO₂/HClO₄-mediated oxidation that allows the synthesis of calix[*n*]quinones in a single step starting from the corresponding (*p*-*t*Bu-)calix[*n*]arenes. In comparison to the previously reported method that involves highly toxic thallium(III) salts in trifluoroacetic acid, this procedure uses milder and safer conditions and proceeds in better yields. Extension of this oxidation method to more sophisticated calixarenes is currently under investigation.

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201600092>.

Acknowledgements

This research was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique-FNRS (R. L. and S. Z. Ph.D. grants), the Région Wallonne (L. T.-G. grant) and the Université libre de Bruxelles (ULB).

Keywords: Calixarenes • Quinones • Oxidation • Synthetic methods • Macrocycles

References

- [1] a) Y. O. Kim, Y. M. Jung, S. B. Kim, B. H. Hong, K. S. Kim, S. M. Park, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 4927-4936; b) Y.-R. Kim, R. S. Kim, S. K. Kang, M. G. Choi, H. Y. Kim, D. Cho, J. Y. Lee, S.-K. Chang, T. D. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18957-18967; c) V. Felix, M. G. B. Drew, P. R. A. Webber, P. D. Beer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 521-532.; d) M. Hissler, A. Harriman, P. Jost, G. Wipff, R. Ziessel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3249-3252; e) P. D. Beer, P. A. Gale, Z. Chen, M. G. B. Drew, J. A. Heath, M. I. Ogden, H. R. Powell, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5880-5893; f) P. R. A. Webber, G. Z. Chen, M. G. B. Drew, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2265-2268; g) P. R. A. Webber, P. D. Beer, G. Z. Chen, V. Felix, M. G. D. Drew, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5774-5785.

- [2] a) W. Huang, Z. Zhu, L. Wang, S. Wang, H. Li, Z. Tao, J. Shi, L. Guan, J. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9162-9166; b) K. Pirnat, R. Dominko, R. Cerc-Korosec, G. Mali, B. Genorio, M. Gaberscek, *J. Power Sources* **2012**, *199*, 308-314; c) B. Genorio, K. Pirnat, R. Cerc-Korosec, R. Dominko, M. Gaberscek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7222-7224.
- [3] a) P. A. Reddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3245-3251; b) A. M. King, C. P. Moore, K. R. A. Samankumara Sandanayake, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 582-584; c) H. Yamamoto, K. Ueda, K. R. A. Samankumara Sandanayake, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1995**, 497-498; d) N. Y. Kim, S.-K. Chang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2362-2364.
- [4] a) P. A. Reddy, R. P. Kashyap, W. H. Watson, C. D. Gutsche, *Isr. J. Chem.* **1992**, *32*, 89-96; b) E. J. Cho, S. S. Hwang, J. M. Oh, L. H. Kyoung, S. Jeon, K. C. Nam, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2001**, *22*, 782-784; c) M. D. Lankshear, A. R. Cowley, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2006**, 612-614; d) M. D. Lankshear, I. M. Dudley, K.-M. Chan, A. R. Cowley, S. M. Santos, V. Felix, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2248-2263; e) S. C. Picot, B. R. Mullaney, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6230-6237.
- [5] C.-F. Chen, Q.-Y. Zheng, Z.-T. Huang, *Synthesis* **1999**, *1999*, 69-71.
- [6] a) R. Vataj, A. Louati, C. Jeunesse, D. Matt, *Electrochem. Commun.* **2000**, *2*, 769-775; b) S. Meddeb-Limem, S. Besbes-Hentati, H. Said, M. Bouvet, *Electrochim. Acta* **2011**, *58*, 372-382.
- [7] K. Omura, *Synthesis* **1998**, *1998*, 1145-1148.
- [8] O. Ben Youchret-Zallez, S. B. Hentati, M. Bouvet, H. Said, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2012**, *73*, 129-134.
- [9] In two steps: a) De-*tert*-butylation: J. P. M. van Duynhoven, R. G. Janssen, W. Verboom, S. M. Franken, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, J. de Mendoza, P. M. Nieto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5814-5822; b) Oxidation: A. Casnati, L. Domiano, A. Pochini, R. Ungaro, M. Carramolino, J. O. Magrans, P. M. Nieto, J. López-Prados, P. Prados, J. de Mendoza, R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12699-12720.
- [10] C.-C. Zeng, J. Y. Becker, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1643-1650.
- [11] H. M. Chawla, N. Pant, Bindu Srivastana, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7259-7262.
- [12] Y. Morita, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3658-3662.

4. Extension de la carbamatation « all-but-one » aux hétéralixarènes et application à la synthèse sélective de calixarènes-mono-quinone

Nous avons entrepris d'étendre la carbamatation sélective « all-but-one » aux hétéralixarènes. Contrairement aux autres plateformes polyphénoliques telles que CTVs et résorcinarènes pour lesquelles cela s'est avéré infructueux (*cf.* Chapitre II.2.D), les hétéralixarènes possèdent une structure proche des calixarènes « classiques » au niveau de l'arrangement des unités phénoliques (*i.e.* groupes hydroxyles portés sur le petit col et de même orientation) et des propriétés de solubilité similaires. Cette recherche a mené à l'extension de la carbamatation « all-but-one » aux hexahomotrioxacalix[3]arène et dihomooxacalix[4]arène qui sont les homooxacalixarènes les plus étudiés.⁸ En sus, nous avons poursuivi par l'exploitation des groupes Bac pour synthétiser des calixarènes-mono-quinone et homooxacalixarènes-mono-quinone à travers la séquence protection de tous les phénols sauf un/oxydation du phénol restant/déprotection. L'étape d'oxydation exploite les travaux présentés dans la section précédente (Chapitre II.3). Ces résultats ont mené à une publication qui est présentée ci-dessous.⁴³ Il faut souligner que ces résultats représentent les premiers exemples d'homooxacalixarènes comportant des unités quinones. Notons enfin que ces travaux ont été effectués en collaboration avec les groupes du Prof. Paula M. Marcos de l'Universidade de Lisboa et du Prof. Peter J. Cragg de la University of Brighton qui nous ont fourni les échantillons des homooxacalixarènes parents.

⁸ K. Cottet, P. M. Marcos, P. J. Cragg, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 201-226.

⁴³ R. Lavendomme, P. J. Cragg, P. M. Marcos, M. Luhmer, I. Jabin, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5690-5693.

Synthesis of (Homooxa)calixarene-Monoquinones through the “All-but-One” Methodology

Roy Lavendomme,^{†,§} Peter J. Cragg,[‡] Paula M. Marcos,[£] Michel Luhmer,[§] and Ivan Jabin^{†,*}

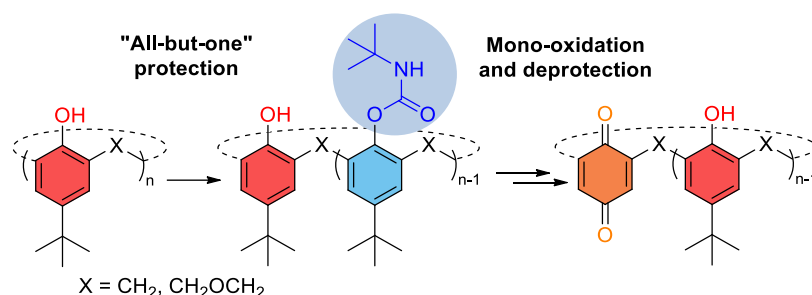
Organic Letters **2015**, *17*, 5690-5693.

[†]Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium.

[§]Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/08, B-1050 Brussels, Belgium.

[‡]School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, University of Brighton, Brighton BN2 4GJ, UK.

[£]Centro de Química Estrutural, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Edifício C8, 1749-016 Lisboa, Portugal and Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisboa, Portugal.



Abstract: The iteroselective “all-but-one” carbamatation methodology has been successfully extended to homooxalixarenes and used for the selective and controlled synthesis of homooxalixarene-monoquinones and calixarene-monoquinones. These monoquinone derivatives constitute interesting molecular platforms that, until now, were inaccessible through any efficient means.

Calixarenes are extensively exploited in supramolecular chemistry.¹ Their selective modification² is often crucial for the controlled introduction of recognition, sensing, chiral, or water-soluble subunits. However, these macrocyclic platforms possess multiple identical functional groups which may all react during functionalization reactions. Thus, control of the chemo-, regio-, and stereoselectivity as well as of the iteroselectivity³ is mandatory.

In this context, we recently described a general, efficient and rational method for the iteroselective functionalization of calix[4, 5, 6, or 8]arenes.⁴ The method consists of reacting the calixarene with *tert*-butyl isocyanate (*t*-BuNCO) under basic conditions in an apolar solvent. With this very simple one-step procedure, derivatives bearing *N*-*tert*-butylaminocarbonyl (Bac) groups on all but one phenol unit of the starting calixarene are readily obtained in high yield (>90%) (see Figure 1 in the cases of calix[6]arenes **1** and **2**). The remarkable iteroselectivity of this so-called “all-but-one” carbamatation methodology was rationalized by an internal proton assisted mechanism (Figure 1): a single phenolate remains unreacted because no more neighboring phenol group can assist the reaction with *t*-BuNCO. In addition, the Bac group can be removed in acidic or basic conditions (e.g. excess of MeSO₃H or alkoxide salts, respectively) and can thus be used as a protecting group. This provides general access to monofunctionalized calixarenes through a sequence consisting of all-but-one protection/functionalization/deprotection.⁵

As part of our continuous interest in the design of macrocyclic receptors,⁶ we wanted to see if the all-but-one methodology could be extended to other polyphenolic platforms. In this regard, we were

interested in the modification of heterocalixarenes⁷ and in particular of homooxalixarenes.⁸ Although these intriguing compounds have been known for decades, they have been more intensively studied in recent years, notably for the design of efficient molecular receptors.⁹ Since our aim was also to emphasize the usefulness of the all-but-one carbamation, we decided to evaluate this method for the selective introduction of a single *p*-quinone unit on calixarenes and homooxalixarenes. Indeed, due to the binding, redox, and photophysical properties of quinones moieties,¹⁰ calixquinones constitute very attractive compounds that can find a wide range of applications.¹¹ Despite the potential of calixarene-monoquinones and homooxalixarene-monoquinones in supramolecular chemistry, only the synthesis of calix[4]arene-monoquinones has been described until now.¹²

Herein we describe (i) the extension of the all-but-one carbamation to homooxalixarenes and (ii) a general strategy for the selective and controlled introduction of a single *p*-quinone unit on both calixarenes and homooxalixarenes.

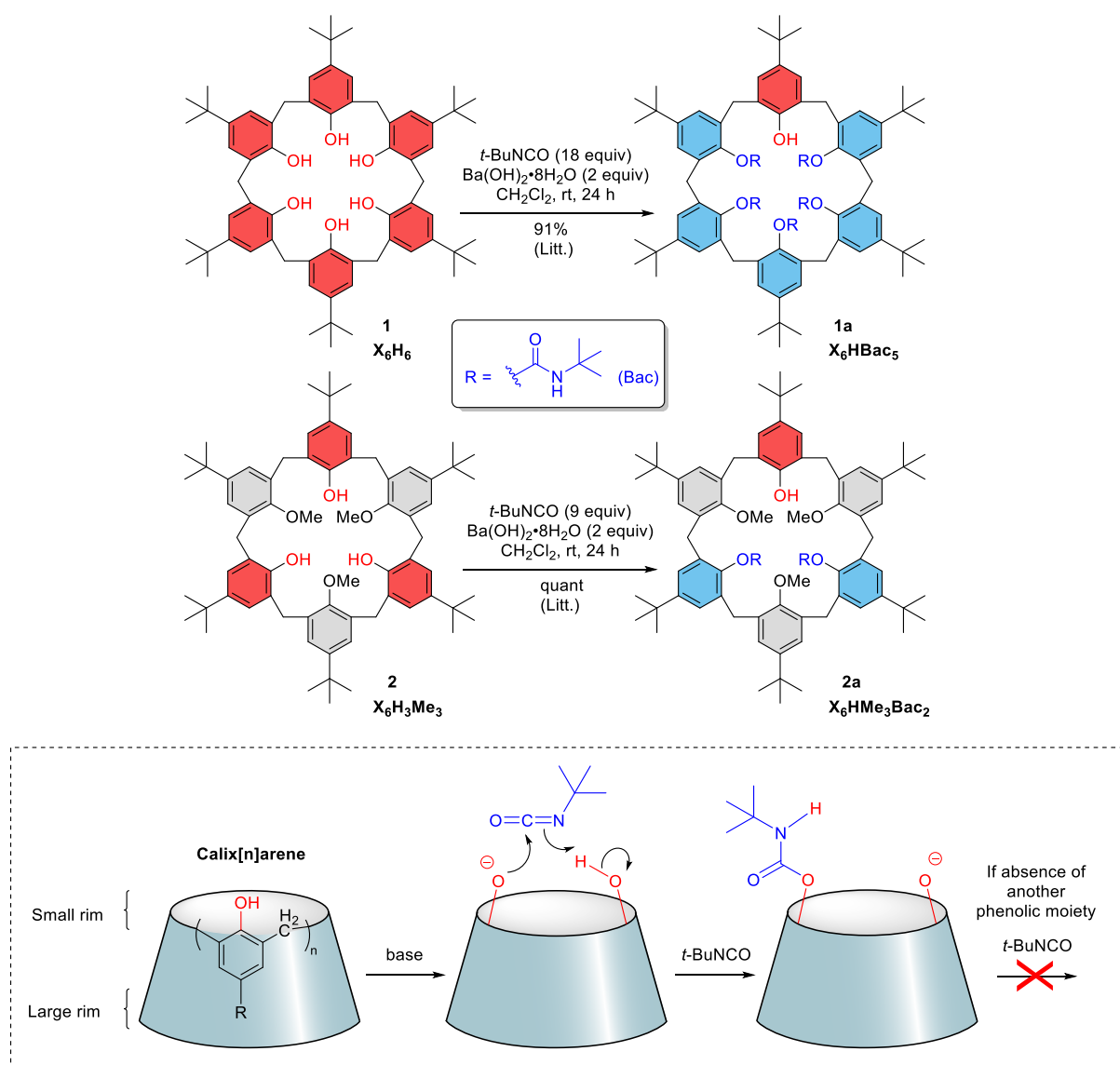


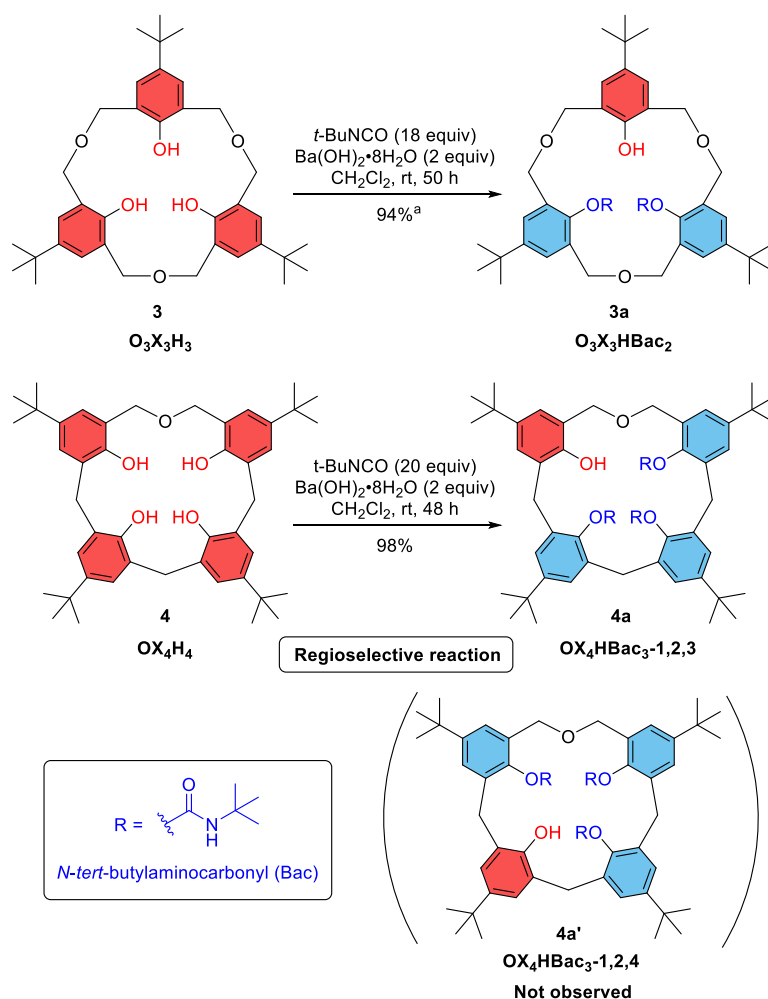
Figure 1. Top: All-but-one iteroselective carbamation of calix[6]arenes **1** and **2**. Bottom: Rationale of the iteroselectivity. Bac = *N*-*tert*-butylaminocarbonyl.

First, the reaction conditions that were found as optimal for the all-but-one carbamation of calixarenes (i.e. *t*-BuNCO and Ba(OH)₂·8H₂O in CH₂Cl₂ at rt) were applied to homooxalixarenes **3** and **4**. To our delight, the desired compounds **3a** and **4a**, with only one unfunctionalized phenol left, were obtained in high yields after flash chromatography purification (Scheme 1).¹³ It is noteworthy that, in both cases, the per-carbamated products were not detected by ESI-MS analysis of the crude reaction mixture, highlighting the remarkable iteroselectivity of the process. Furthermore, as illustrated for **4** in Figure 2, the ¹H NMR spectra recorded before and after purification clearly indicate that the carbamation yields a single major product. Hence, these first results show that the “all-but-one” iteroselective carbamation can be efficiently extended from calixarenes to heterocalixarenes such as homooxalixarenes.

To the best of our knowledge, **4a** is the first tri-functionalized dihomooxalix[4]arene ever reported. This compound was characterized through exhaustive 1D and 2D NMR analyses and its substitution pattern was deduced from the HMBC spectrum (Figure 2). Indeed, this latter shows a ³J correlation between the axial proton of the Ar_{OH}-CH₂-O methyleneoxy bridge observed at 4.72 ppm and the quaternary carbon bearing the phenolic OH group at 152.6 ppm (correlation labeled “b” in Figure 2), attesting that the remaining phenol moiety is bound to the methyleneoxy bridge. Very interestingly, the other possible regioisomer **4a'** (Scheme 1) was not detected by ¹H NMR analysis after purification or in the crude product (Figure 2). Actually, the carbamation of **4** constitutes the very first example of a regioselective all-but-one carbamation. In addition to being fully iteroselective with both **3** and **4**, as well as fully regioselective with **4**, the all-but-one carbamation also revealed to be atroposelective with both substrates. Indeed, a single conformational stereoisomer was observed, even in the crude reaction mixtures. The ¹H NMR pattern of **3a** is characteristic of a C_s symmetrical compound, indicating that both carbamated moieties display a *syn* relationship. In the case of **4a**, according to “Mendoza’s single ¹³C NMR” rule,¹⁴ the ¹³C chemical shift data of the Ar-CH₂-Ar methylene bridges (30-32 ppm) suggest that all the aromatic rings are oriented *syn* to each other and this was confirmed by the correlations observed in the ROESY spectrum.¹⁵

With the partially protected building-blocks **1a-4a** in hand, we next moved to the synthesis of the corresponding monoquinone derivatives through oxidation of the remaining phenol unit. Since homooxalixarenes and Bac groups are sensitive to strong acidic media, the conditions usually described for the oxidation of *p-t*-Bu-calixarenes into calixquinones (i.e. thallium(III) salts in trifluoroacetic acid)¹⁶ were proscribed. It was shown that PbO₂ under weak acidic conditions was able to convert *para*-substituted phenols into the corresponding *p*-benzoquinones.¹⁷ These milder conditions were thus applied to (homooxa)calixarenes **1a-4a** and to our delight, ESI-MS monitoring of the reactions showed the formation of the corresponding (homooxa)calixarene-monoquinones. However, in all cases, TLC and NMR analyses of the crude product indicated the formation of unidentified minor byproducts that were extremely difficult to separate from the main monoquinone product.¹⁸ Therefore, the subsequent cleavage of the Bac groups was achieved on the crude materials. As expected, classical acidic conditions for the removal of the Bac groups (i.e. MeSO₃H in CH₂Cl₂) led to degradation products because of the low stability of the homooxalixarene skeleton and quinones under these conditions. It was, however, possible to isolate the calixarene-monoquinone **2c** but in a low 31% yield from **2a** (Scheme 2). Similarly, degradation of all the oxidized intermediates also occurred under basic conditions. Since the reduction of an *O*-arylcarbamate usually leads to the release of the corresponding phenol,¹⁹ the use of reducing agents (e.g. Na₂S₂O₅, NaBH₄, BH₃, LiAlH₄) was therefore evaluated through careful ESI-MS monitoring. Best results were obtained with LiAlH₄, which

led to the (homooxa)calixarene-monohydroquinones **1b-4b** after deprotection of the carbamated phenols and reduction of the quinone into the corresponding hydroquinone (Scheme 2). Monohydroquinones **1b**, **3b**, and **4b** underwent very slow air oxidation into the corresponding monoquinones **1c**, **3c**, and **4c**. However, these intermediate hydroquinones were stable enough to be purified through flash chromatography and were thus fully characterized. In contrast, partial oxidation of **2b** into calixarene-monoquinone **2c** occurred during either the workup or the purification process, preventing its isolation. In the case of **2b**, anisole units separate the hydroquinone moiety from the H-bond donor phenol units. The lower stability of this compound might therefore be due to its lower ability to stabilize the hydroquinone moiety through intramolecular H-bonding interactions. Finally, compounds **1b-4b** were treated with activated MnO_2 and a simple filtration on Celite afforded the desired (homooxa)calixarenes-monoquinone **1c-4c** in good yields (Scheme 2).



Scheme 1. Extension of the All-but-One Methodology to Homooxalixarenes **3** and **4**. ^aYield calculated by taking into account the 67% conversion of **3** (63% yield otherwise).

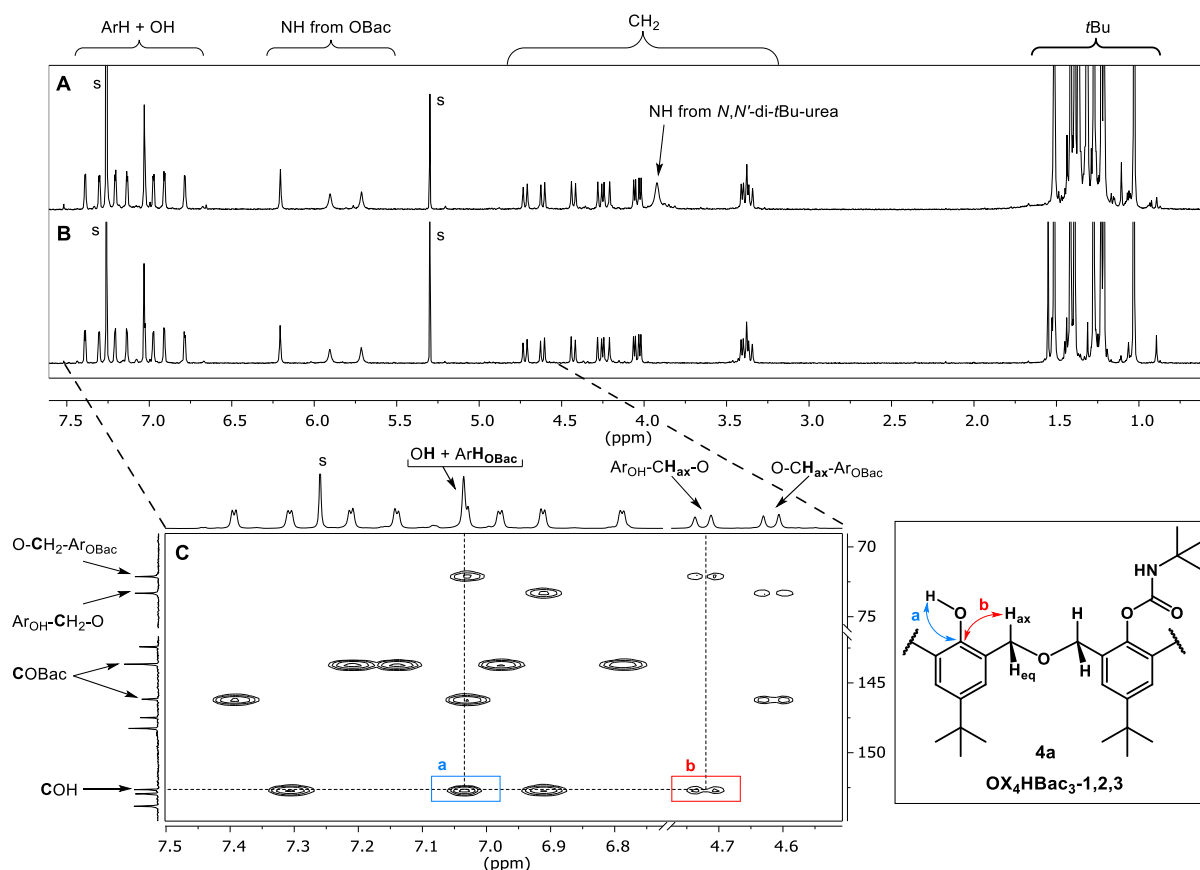
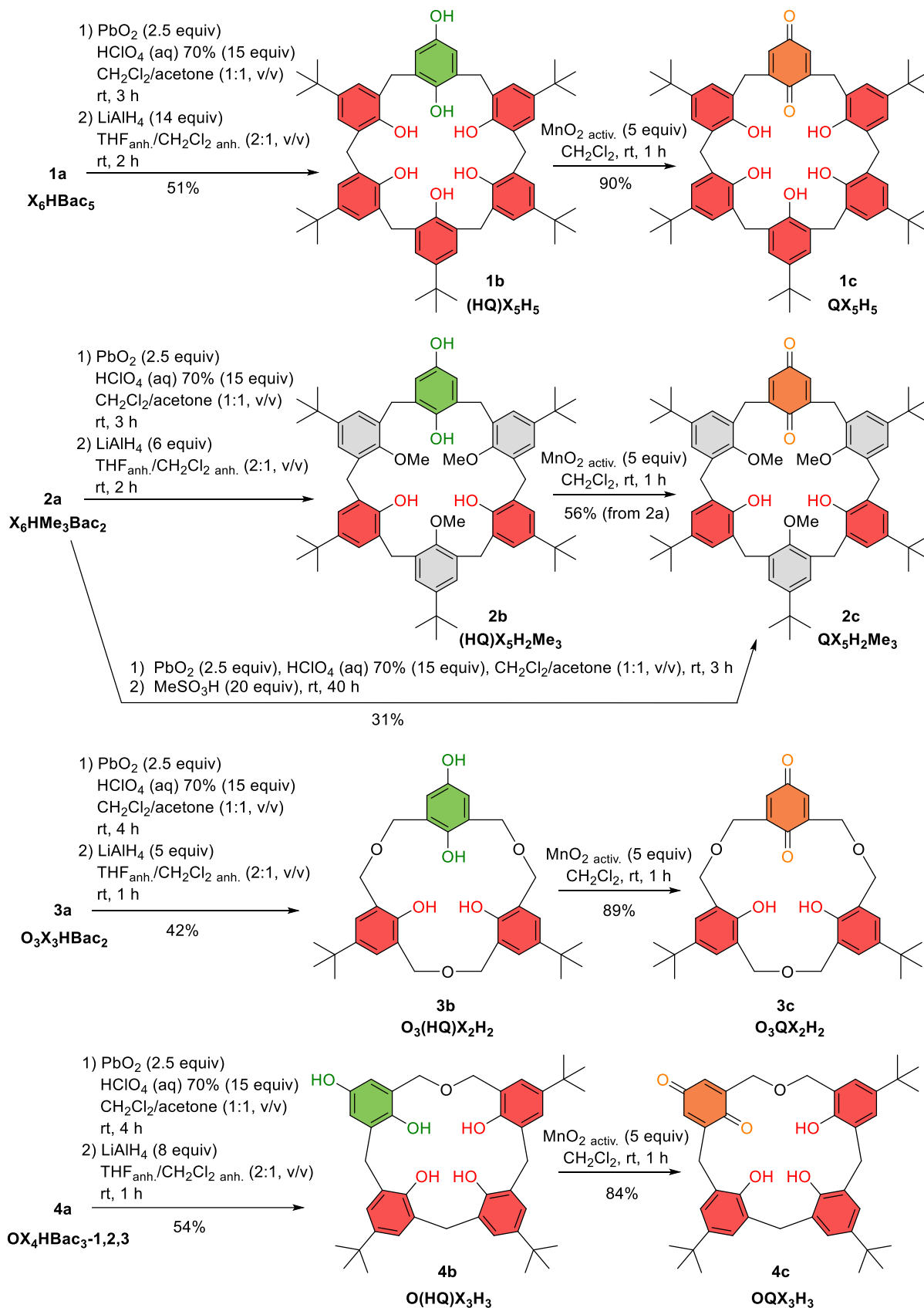


Figure 2. NMR spectra recorded after carbamation of the dihomooxalix[4]arene **4** (CDCl_3 , 298 K, 9.4 T): (A) ^1H spectrum of the reaction mixture after 44 h, (B) ^1H spectrum after purification, (C) regions of the 8 Hz-HMBC spectrum showing the ^2J (a in blue) and ^3J (b in red) ^1H - ^{13}C correlations expected for the regioisomer **4a** (also see the Supporting Information).

For comparison's purpose, direct oxidation of calixarenes **1** and **2** with appropriate amounts of PbO_2 was also attempted. In both cases, ESI-MS monitoring of the reactions show the rapid formation of complex mixtures of the starting material and the corresponding multioxidized calixarenes. This result highlights the usefulness of our strategy that consists in using the all-but-one carbamation as a tool for the selective modification of polyphenolic platforms. It is noteworthy that dihomooxalix[4]arenes **4a**, **4b**, and **4c** are inherently chiral,²⁰ and thus their synthesis open interesting perspectives in the field of chiral recognition. Another interesting point is that products **4b** and **4c** are the first examples of dihomooxalix[4]arenes selectively modified on one phenolic moiety bound to the methyleneoxymethylene bridge. Moreover, **3c** and **4c** constitutes the first examples of homooxalixarenes bearing a quinone moiety.

In conclusion, we have shown that the all-but-one carbamation could be extended to homooxalixarenes and that the reaction is atroposelective and also completely regioselective in the case of the dihomooxalix[4]arene **4**. If this iteroselective protection method is combined with mild oxidation conditions, it gives easy access to (homooxa)calixarene-monoquinones and (homooxa)calixarene-monohydroquinones. These compounds constitute interesting molecular platforms that, until now, were inaccessible through any efficient means. Current work is directed toward studying the host-guest properties of the newly synthesized (homooxa)calixarene-monoquinones as well as other receptors developed from these building blocks.



Scheme 2. Synthesis of the (Homooxa)calixarenes-monoquinone **1c-4c** from the Corresponding Bac-Protected (Homooxa)calixarenes **1a-4a**.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Experimental section and NMR spectra of all new compounds. This material is available free of charge on the ACS Publication website at DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02985

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

* E-mail: ijabin@ulb.ac.be

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENT

This research was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique-FNRS (FRFC 2.4.617.10.F project and R.L. Ph.D. grant) and the Université libre de Bruxelles (ULB); it was undertaken within the framework of the COST Action CM-1005 “Supramolecular Chemistry in Water”.

REFERENCES

- (1) Gutsche, C. D. In *Calixarenes: An introduction, 2nd ed.*; Stoddart, J. F., Ed.; Monographs in Supramolecular Chemistry; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008.
- (2) a) Lavendomme, R.; Zahim, S.; De Leener, G.; Inthasot, A.; Mattiuzzi, A.; Luhmer, M.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 710–722; b) Sliwa, W.; Deska, M. *ARKIVOC* **2011**, 496–551; c) *Calixarenes 2001*; Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J., Vicens, J., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2001.
- (3) The iteroselectivity is the selectivity that concerns the formation of products (i.e. iteromers) differing by the number of repeating chemical transformations they underwent; see refs 2a and 4.
- (4) Lavendomme, R.; Leroy, A.; Luhmer, M.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6563–6570.
- (5) For a related monofunctionalization method of calixarenes, see: a) Gutsche, C. D.; Lin, L.-G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1633–1640; b) Consoli, G. M. L.; Cunsolo, F.; Piattelli, M.; Neri, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2195–2198; c) Bottino, A.; Cunsolo, F.; Piattelli, M.; Garozzo, D.; Neri, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8018–8020; d) Nam, K. C.; Kim, D. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 284–286; e) Shang, S.; Khasnis, D. V.; Burton, J. M.; Santini, C. J.; Fan, M.; Small, A. C.; Lattman, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 5157–5159.
- (6) a) Le Poul, N.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2097–2106; b) Cornut, D.; Moerkerke, S.; Wouters, J.; Bruylants, G.; Jabin, I. *Chem. - Asian J.* **2015**, *10*, 440–446; c) Ménand, M.; Leroy, A.; Marrot, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5509–5512.
- (7) Masci, B. Homooxa- and Homoaza-Calixarenes. In *Calixarenes 2001*; Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J., Vicens, J., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2001; pp 235–249.
- (8) Cottet, K.; Marcos, P. M.; Cragg, P. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 201–226.
- (9) a) Gattuso, G.; Notti, A.; Parisi, M. F.; Pisagatti, I.; Marcos, P. M.; Ascenso, J. R.; Brancatelli, G.; Geremia, S. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 817–821; b) Wu, Y.; Ni, X.-L.; Mou, L.; Jin, C.-C.; Redshaw, C.; Yamato, T. *Supramol. Chem.* **2015**, *27*, 501–507; c) Xie, T.; Hu, S.-Z.; Chen, C.-F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 981–987.
- (10) Kim, Y.-O.; Jung, Y. M.; Kim, S. B.; Hong, B. H.; Kim, K. S.; Park, S. M. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 4927–4936.
- (11) Huang, W.; Zhu, Z.; Wang, L.; Wang, S.; Li, H.; Tao, Z.; Shi, J.; Guan, L.; Chen, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9162–9166.
- (12) a) Wanigasekara, E.; Gaeta, C.; Neri, P.; Rudkevich, D. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1263–1266; b) Kim, Y.-R.; Kim, R. S.; Kang, S. K.; Choi, M. G.; Kim, H. Y.; Cho, D.; Lee, J. Y.; Chang, S.-K.; Chung, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18957–18967; c) Nam, K. C.; Kim, D. S.; Yang, S. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 105–107; d) Reddy, P. A.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3245–3251.
- (13) In the case of **3a**, the reported yield (94%) was calculated by taking into account the 67% conversion of **3**. Attempts to increase the conversion (i.e. prolonged reaction time, larger excess of *t*-BuNCO or use of other bases) failed.

- (14) Jaime, C.; de Mendoza, J.; Prados, P.; Nieto, P. M.; Sanchez, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372–3376.
- (15) See the Supporting Information.
- (16) Reddy, P. A.; Kashyap, R. P.; Watson, W. H.; Gutsche, C. D. *Isr. J. Chem.* **1992**, *32*, 89–96.
- (17) Omura, K. *Synthesis* **1998**, *1998*, 1145–1148.
- (18) Nevertheless, analytical samples of the (homooxa)calixarene-monoquinones could be obtained, allowing the full characterization of these intermediates (see the Supporting Information).
- (19) Wuts, P. G. M. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed.; Wuts, P. G. M., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2014.
- (20) Dalla Cort, A.; Mandolini, L.; Pasquini, C.; Schiaffino, L. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1198–1199.

5. Exploitation d'un sel de calix[6]arène déprotoné pour la fonctionnalisation hautement sélective des calix[6]arènes

Au cours des travaux sur la carbamatation « all-but-one » du X_6H_6 , nous avons observé qu'un intermédiaire tri-carbamaté pouvait être obtenu sélectivement par précipitation en présence d'une base contenant du potassium. Nous avons pu l'identifier comme étant le sel *p*-*t*Bu-calix[6]arène-1,2,3-tri-Bac-5-mono-phénolate de potassium $X_6H_2Bac_3K$. Ce composé tri-différencié (trois types de substituants sur le petit col, OH, OBac et O⁻K⁺) obtenu sélectivement en une étape possède des propriétés structurales intéressantes exploitables dans le cadre de la fonctionnalisation sélective : trois groupes protecteurs Bac et un phénolate de potassium activé pour les attaques nucléophiles. Les travaux liés à l'exploitation de ce composé ont fait l'objet d'une publication présentée ci-dessous.⁴⁴

⁴⁴ R. Lavendomme, V. Malytskyi, J. Vandermeersch, M. Luhmer, I. Jabin, *Synthesis* **2016**, Just accepted.

One-step synthesis of a unique molecular platform for the selective functionalization of calix[6]arenes

Roy Lavendomme,^{a,b} Volodymyr Malyskyi,^a Jeremy Vandermeersch,^a Michel Luhmer^b and Ivan Jabin*^a

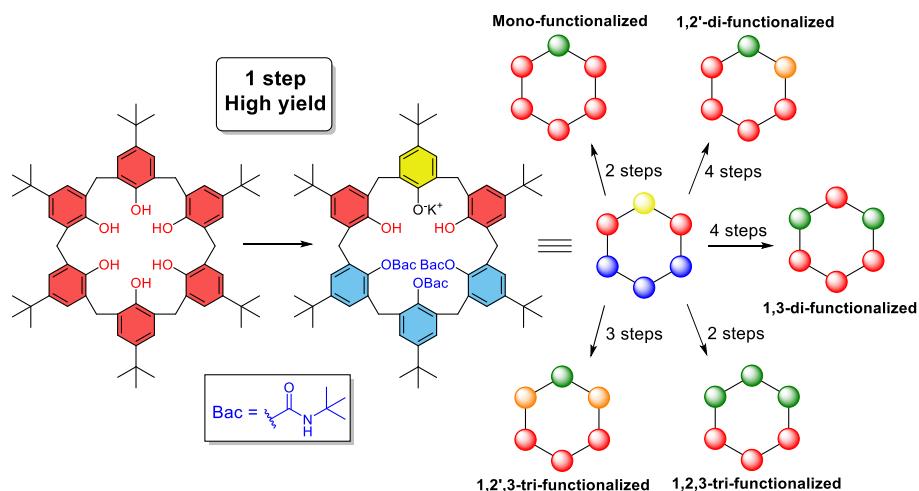
Synthesis **2016**, Just accepted.

^a Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium.

^b Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/08, B-1050 Brussels, Belgium.

ijabin@ulb.ac.be

Keywords: Calixarenes – Macrocycles – Synthetic methodology – Regioselectivity – Iteroselectivity



Abstract High selectivity is crucial for the functionalization of macrocyclic platforms bearing multiple identical functions. In the case of calix[6]arenes, only a few examples of efficient homo-functionalization have been reported. Herein, we described the one-step synthesis of a tri-differentiated calix[6]arene and its use as a key intermediate to selectively access various homo- and hetero-functionalization patterns. In combination with the “all-but-one” carbamatation methodology, this unique building-block gives access to sophisticated calix[6]arenes that, until now, were inaccessible.

Introduction

Calixarenes are polyphenolic macrocycles extensively studied in supramolecular chemistry.¹ The selective introduction on these molecular platforms of functional moieties such as binding, hydrophilic, chiral or sensing subunits is often required for the development of applications.² However, selective modification of oligomeric macrocycles remains a challenge because such compounds bear multiple identical functions that can all react under the same reaction conditions (Figure 1). A lack of selectivity may lead to the formation of numerous compounds that can be difficult to separate by traditional techniques. The key to access efficiently a specific functionalization pattern on oligomeric macrocycles is thus to control chemo-, regio- and stereoselectivity as well as iteroselectivity (i.e. the selectivity governing the number of repeating chemical transformation).³ While selective methods have been widely described to access most of the functionalization patterns of calix[4]arenes, the difficulty to selectively functionalize such macrocycles is emphasized for the larger calix[6]arenes and

calix[8]arenes.³ Hundreds of efficient mono-functionalizations have indeed been described for *p*-*tert*-butylcalix[4]arene.⁴ In contrast, less than fifty examples have been reported for *p*-*tert*-butylcalix[6]arene and, in most cases, low yields were obtained.⁵ To the best of our knowledge, only two examples were described with yields over 70%.^{5a,5e} Di-,^{5a-b,6} tri-,^{5a-b,6m,7} and tetra-homo-functionalized^{5a,6b,7d,8} calix[6]arenes are even more difficult to obtain in good yields because control of the regioselectivity has to be achieved. Obviously, the selective introduction of different functional groups is even more challenging and only a few examples have thus been reported.⁹

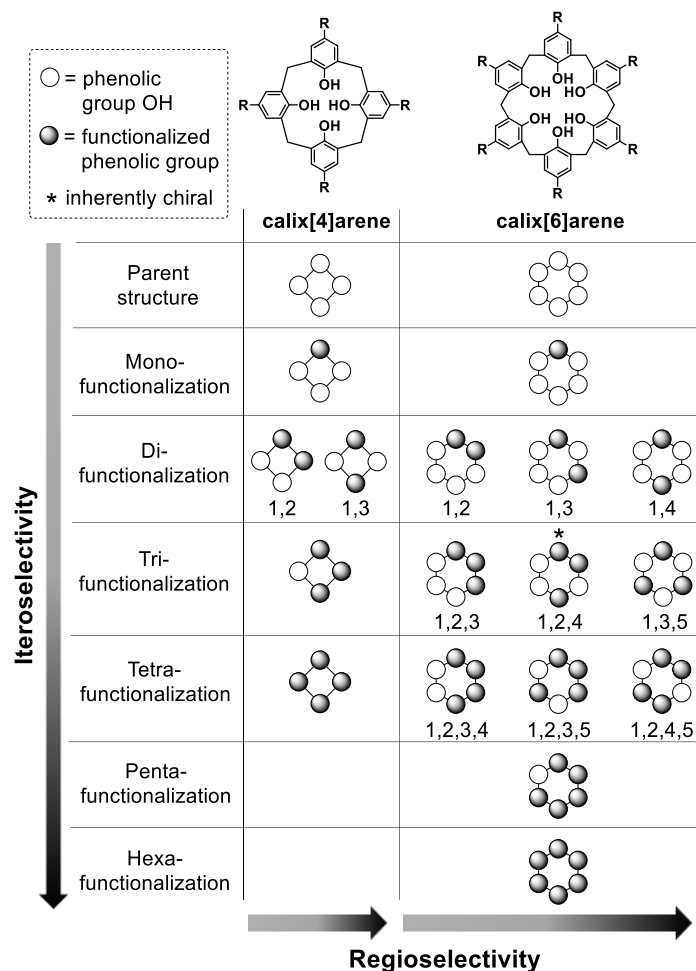
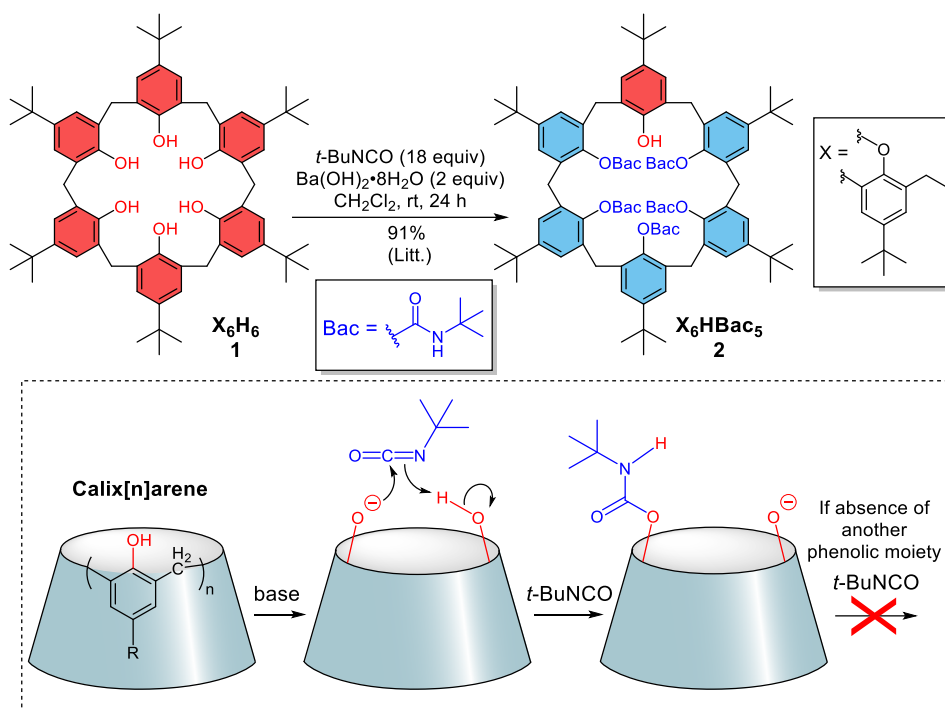


Figure 1 Functionalization patterns resulting from the homo-functionalization of calix[4 and 6]arenes. Emphasis on itero- and regioselectivity.

In this context, we previously reported on a general method for the iteroselective functionalization of all but one of the phenol groups of calix[*n*]arenes and homooxalixarenes with *tert*-butyl isocyanate (*t*-BuNCO).¹⁰ It proceeds under basic conditions in an apolar solvent and the remarkable iteroselectivity of this so-called “all-but-one” carbamatation methodology was rationalized by an internal proton assisted mechanism: a single phenolate remains unreacted because no more neighboring phenol group can assist the reaction with *t*-BuNCO (Scheme 1). Moreover, we showed that the *tert*-butylaminocarbonyl (Bac) groups can be used as protecting groups thus allowing a 3-steps mono-functionalization of calixarenes through the sequence all-but-one carbamatation/ functionalization of the remaining phenol/ deprotection.

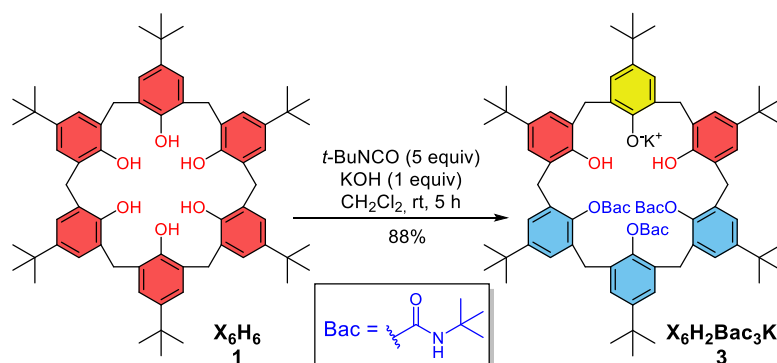


Scheme 1 Top: all-but-one iteroselective carbamation of *p-t*-Bu-calix[6]arene **1**; bottom: rationale of the iteroselectivity. Bac = *N-tert*-butylaminocarbonyl.

In the present work, we describe the efficient one-step synthesis of a tri-differentiated *p-t*-Bu-calix[6]arene bearing Bac groups and its use as a key intermediate to selectively access various homo- and hetero-functionalization patterns.

Results and discussion

While developing the synthesis of X_6HBac_5 **2** from X_6H_6 **1** and *t*-BuNCO, we found that the use of a potassium containing base such as K_2CO_3 or KOH in CH_2Cl_2 yields a poorly soluble compound that could be easily isolated by filtration. Optimization of the reaction allowed us to obtain this species in high yield (88% yield) (Scheme 2).¹¹ ESI-MS analysis indicated that it corresponds to a tri-carbamated *p-t*-Bu-calix[6]arene intermediate (**3**), the structure and conformation of which were determined by extensive 1D and 2D NMR analyses.¹² Hence, it was established that compound **3** corresponds to the *p-t*-Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-phenolate potassium salt ($\text{X}_6\text{H}_2\text{Bac}_3\text{K}$).



Scheme 2 Itero- and regioselective synthesis of the *p-t*-Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-phenolate potassium salt **3**.

Its ^1H NMR signature in $\text{DMSO-}d_6$ shows that this compound adopts a C_1 conformation (Figure 2). The phenolate was assigned to the central unfunctionalized subunit based on ROESY and HMBC correlations, the $^{13}\text{C-O}^-$ NMR signal being downfield shifted with respect to the phenolic $^{13}\text{C-OH}$ signals (i.e. 157.7 ppm vs 153.4 and 153.8 ppm).^{12,13} The phenolic ^1H signals are downfield shifted (14.2 and 14.8 ppm) as a consequence of strong hydrogen bonding with the phenolate subunit and this was confirmed by the detection of a NOE between the hydroxyl ^1H (Figure 2). Except the fact that some signals are broadened and/or overlapping, the ^1H NMR spectrum of **3** in CDCl_3 displays similar features, suggesting that the phenolate is also the central unfunctionalized subunit in apolar solvents.¹²

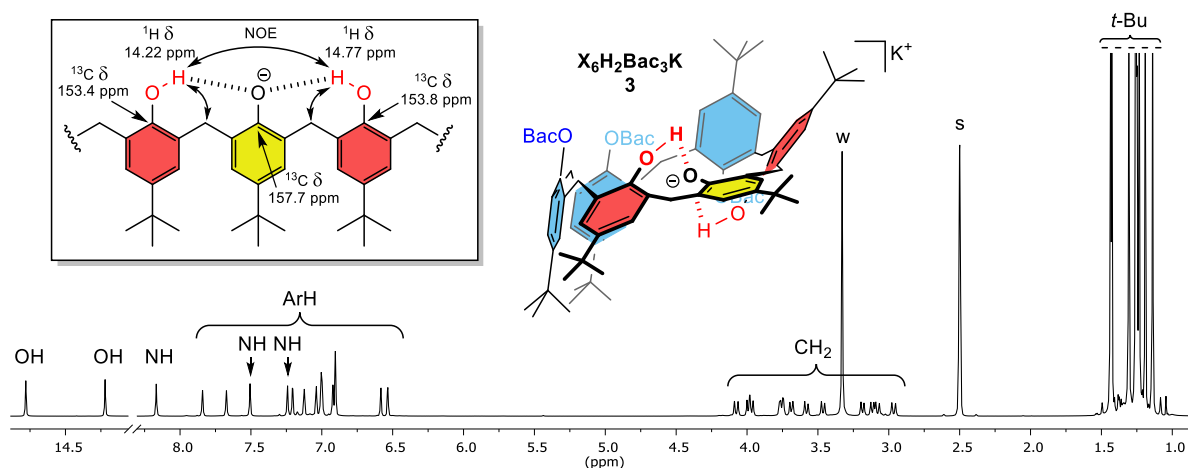


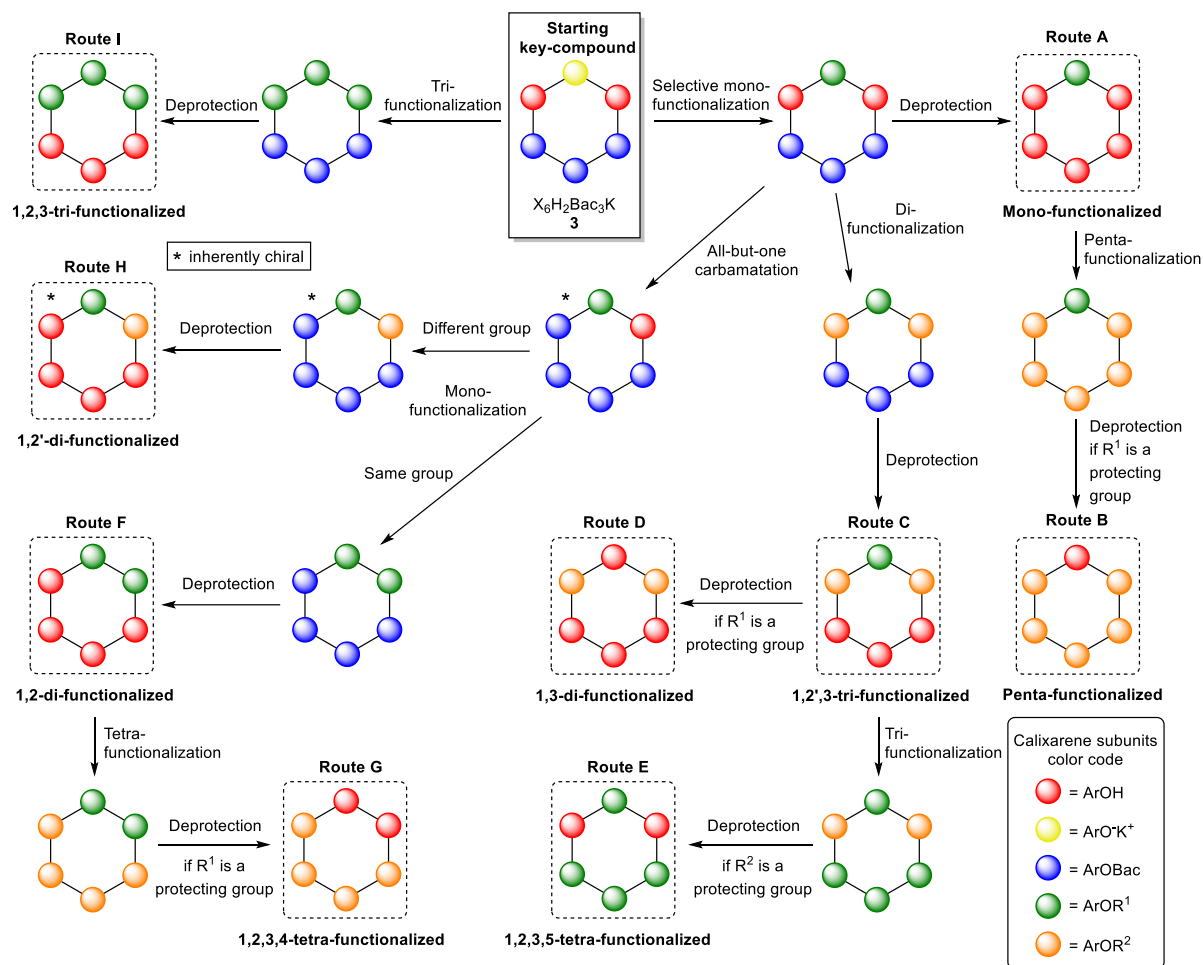
Figure 2 ^1H NMR spectrum of $\text{X}_6\text{H}_2\text{Bac}_3\text{K}$ **3** ($\text{DMSO-}d_6$, 600 MHz, 298 K) and its approximated conformation based on 2D NMR analyses. s = residual solvents, w = water. Inset: key NMR data used for the characterization of the intramolecular H-bonds which, in addition to HMBC correlations, also reveal the central phenolate position, double arrows indicate NOEs.

Note that a phenolate salt of *p-t*-Bu-calix[6]arene 1,2,3-tri-functionalized with ethoxycarbonylpropyl chains was synthesized in 80% yield by Zheng *et al* in 2008.^{7a} The authors characterized the structure of this compound by X-ray crystallography and assigned the phenolate to one of the two lateral unfunctionalized subunits. Consequently, they described the H-bonds between the phenols and the phenolate as a chain $\text{O-H}\cdots\text{O-H}\cdots\text{O}^-$. This stands in contrast with the H-bond pattern $\text{O-H}\cdots\text{O}^-\cdots\text{H-O}$ evidenced by NMR for compound **3** in solution.

Finally, it must be stressed that, in the solid state, $\text{X}_6\text{H}_2\text{Bac}_3\text{K}$ **3** is air stable at room temperature and it could be stored on shelves for months.¹⁴

Compound **3** displays particular structural features: three protecting Bac groups on positions 1,2,3 and, especially, one activated phenolate in position 5. We thus believed that this compound could constitute a unique molecular platform for the selective functionalization of calix[6]arenes. Indeed, the single phenolate could be functionalized without any modification of the two phenol subunits and its well defined position could prevent the formation of regioisomers. The two remaining phenols can still be functionalized afterward to reach a higher degree of sophistication in the functionalization pattern. These functionalizations, combined with the selective all-but-one carbamation methodology (*vide supra*) and the removal of Bac protecting groups, can lead to multiple homo- and hetero-functionalization patterns (Scheme 3): mono-, 1,2-di-, 1,3-di-, 1,2,3-tri-, 1,2,3,4-tetra-, 1,2,3,5-tetra-, penta-, 1,2'-di-, 1,2',3-tri-functionalization. Even more functionalization patterns can be obtained by adding a third functional group R^3 to this scheme (e.g. 1,2,3,5'-tetra-functionalization) or

with additional reaction steps at the end of the synthetic routes. To illustrate the synthetic potential of compound **3**, we decided to evaluate the feasibility of some of the most challenging routes displayed in Scheme 3 (i.e. routes A, C, D, H and I). Note that route B was not explored because an alternative method is already known for the efficient preparation of penta-functionalized calix[6]arenes.¹⁵



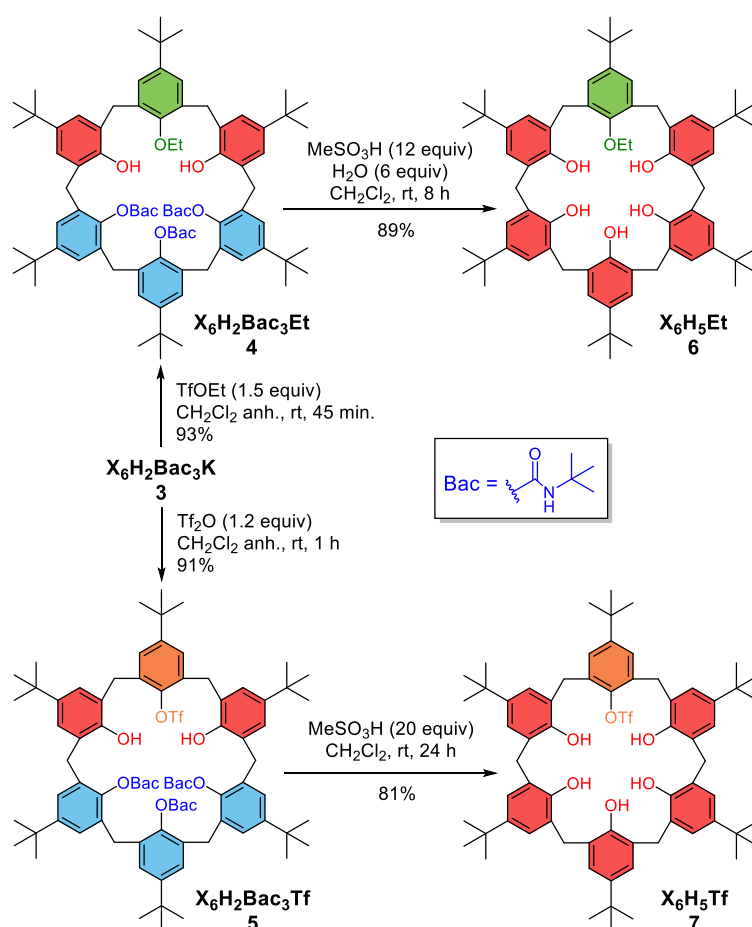
Scheme 3 Synthetic routes leading to several functionalization patterns of *p*-*t*Bu-calix[6]arene starting with $X_6H_2Bac_3K$ **3**.

Route A: Mono-functionalization

The first step was to find appropriate conditions to selectively functionalize the phenolate subunit of **3**. Alkylating (i.e. *tert*-butyl bromoacetate, allyl bromide, dimethyl sulfate and ethyl triflate), acylating (i.e. acetic anhydride and di-*tert*-butyl dicarbonate) and triflylating (i.e. triflic anhydride) agents were tested in dichloromethane at room temperature. All the reactions were monitored by TLC and ESI-MS. It was found that only the most reactive agents (i.e. ethyl triflate and triflic anhydride) react fast enough to form the desired product without any side reaction. The use of more polar solvents (acetone, DMF), higher temperatures and/or catalyst (18-crown-6 as potassium complexant) did not improve significantly the results for the less reactive alkylating agents. It was thus possible to successfully obtain the mono-functionalized $X_6H_2Bac_3Et$ **4** and $X_6H_2Bac_3Tf$ **5** in high yields from **3** (Scheme 4), both products displaying a single spot by TLC. ¹H NMR analyses of **4** and **5** at room temperature showed complex spectra corresponding to multiple conformers in slow exchange on the chemical shift time scale. However, NMR spectra performed at 373 K in DMSO-*d*₆ for $X_6H_2Bac_3Et$ **4** and 403 K in DMSO-*d*₆/(CDCl₂)₂ for $X_6H_2Bac_3Tf$ **5** show a single signature for each compound due to fast

conformational dynamics.¹⁶ Interestingly, these NMR signatures correspond to C_s symmetrical compounds, indicating that the modification took place regioselectively on the central phenolate subunit. The definite proof of the position of the ethyl or triflyl groups will be given in route C (*vide infra*).

The last step consisted in the deprotection of the carbamated aromatic subunits. This was done in acidic condition as described previously (excess of methanesulfonic acid in CH_2Cl_2)^{10a,17} affording the desired mono-functionalized products $\text{X}_6\text{H}_5\text{Et}$ **6** and $\text{X}_6\text{H}_5\text{Tf}$ **7** in 89% and 81% yields respectively (overall 73% and 65% yields respectively from X_6H_6 **1**) (Scheme 4). NMR analysis of $\text{X}_6\text{H}_5\text{Et}$ **6** showed that this calixarene undergo fast cone-cone interconversion at room temperature in CDCl_3 . In the case of $\text{X}_6\text{H}_5\text{Tf}$ **7**, the cone-cone interconversion is slow on the chemical shift time scale at room temperature in CDCl_3 and a single cone conformer is observed according to de Mendoza's "single ^{13}C chemical shift rule" extended to calix[6]arenes (i.e. ArCH_2Ar $\delta^{13}\text{C} = 32\sim 33$ ppm).^{5c}

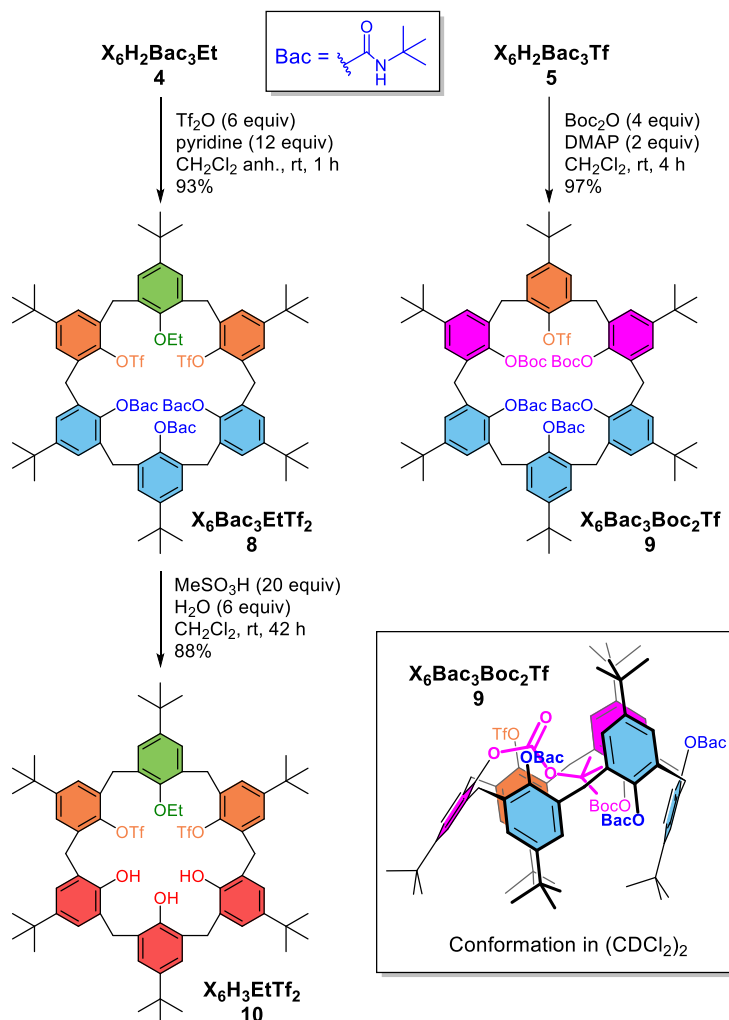


Scheme 4 Synthetic route A leading to products $\text{X}_6\text{H}_5\text{Et}$ **6** and $\text{X}_6\text{H}_5\text{Tf}$ **7**.

It is noteworthy that this mono-functionalization procedure represents a great improvement from the previously described one-step procedure that affords $\text{X}_6\text{H}_5\text{Et}$ **6** in a very low 7% yield.^{5e} Besides, $\text{X}_6\text{H}_5\text{Tf}$ **7** is a new compound that is particularly attractive considering the synthetic applications of calixarenes bearing triflate groups (i.e. such compounds can be used in coupling reactions¹⁸ or for the regioselective modification of the large rim of calixarenes^{6m}).

Route C: Hetero-1,2',3-tri-functionalization

We decided to proceed with the introduction of triflyl or Boc groups on the two remaining phenol subunits of $X_6H_2Bac_3Et$ **4** and $X_6H_2Bac_3Tf$ **5**, respectively. The reactions were performed in presence of either Tf_2O or Boc_2O in presence of pyridine or DMAP, respectively. The desired $X_6Bac_3EtTf_2$ **8** and $X_6Bac_3Boc_2Tf$ **9** were isolated in very high yields after flash chromatography (FC) purification (Scheme 5).



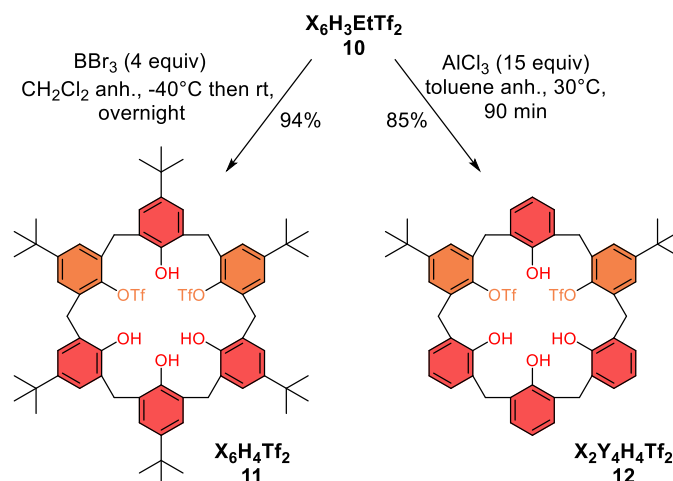
Scheme 5 Synthetic route C leading to $X_6H_3EtTf_2$ **10** and $X_6Bac_3Boc_2Tf$ **9**. Inset: conformation adopted by compound **9** in $(CDCl_2)_2$ determined by NMR.

Several conformers of compound **9** can be observed by 1H NMR in $CDCl_3$, CD_2Cl_2 and C_6D_6 at room temperature but a single conformer is greatly predominant in $(CDCl_2)_2$. 1D and 2D NMR studies of **9** were thus performed in $(CDCl_2)_2$, allowing a complete structural and conformational characterization of this compound (Inset in Scheme 5). The functionalization pattern of **9** clearly confirms that **3** was first mono-functionalized on the central phenolate subunit. Compound **9** adopts an asymmetric conformation with two alternated subunits and a Boc group self-included into the polyaromatic cavity ($^1H \delta = -1.56$ ppm). This conformational behavior is reminiscent of what was observed in the case of a calix[6]arene-based molecular box bearing six Boc groups.¹⁹ NMR analysis of compound **8** at room temperature also showed the presence of multiple conformers in slow exchange. Fast conformational interconversion was reached at 403 K in $(CDCl_2)_2$ and a 1H NMR signature characteristic of the expected

C_5 symmetry was observed (i.e. 1:1:1:2:2:2 peaks ratio for *t*-Bu).¹² Further deprotection of the carbamated subunits proceeded in 88% yield and led to the final compound $X_6H_3EtTf_2$ **10** with the expected 1,2',3-tri-functionalization pattern. This compound was fully characterized by NMR, confirming the central position of the ethyl group introduced previously (Scheme 5). The NMR characterization also showed that this calixarene adopts a cone conformation at room temperature in $CDCl_3$.^{5c} It is noteworthy that compound **10** was obtained itero- and regio-selectively in a 67% global yield over 4 steps from X_6H_6 **1**. This result is remarkable if one considers the usual difficulty to functionalize selectively such oligomeric macrocycles. Besides, $X_6H_3EtTf_2$ **10** constitutes the first example of a calix[6]arene displaying a 1,2',3 functionalization pattern, such compounds being inaccessible until now.

Route D: Homo-1,3-di-functionalization

If the group introduced previously on the phenolate position of **3** can be removed, it is thus possible to synthesize 1,3-di-functionalized calix[6]arenes from the 1,2',3-tri-functionalized calix[6]arenes obtained via Route C. To validate this strategy, we used BBr_3 , a common dealkylating agent,²⁰ in order to remove the central ethyl group of $X_6H_3EtTf_2$ **10**. $X_6H_4Tf_2$ **11** was thus obtained in 94% yield, that is in a remarkable 63% global yield over 5 steps from X_6H_6 **1** (Scheme 6). Interestingly, the use of $AlCl_3$, which is known to de-*tert*-butylate calixarenes,^{20d,21} led regio-selectively to the corresponding tetra-de-*tert*-butylated-1,3-di-functionalized $X_2Y_4H_4Tf_2$ **12** in 85% yield. The regio-selectivity of the de-*tert*-butylation is due to the deactivating effect of the electron withdrawing triflate groups (Scheme 6). NMR characterization of calixarenes **11** and **12** revealed that they both adopt a cone conformation in $CDCl_3$ at 273 K.^{5c} Note that, up to now, only sixteen 1,3-di-functionalized calix[6]arenes were described with yields ranging from 5% to 54% and no general method to obtain these compounds was known.^{5a-b,6a-l}

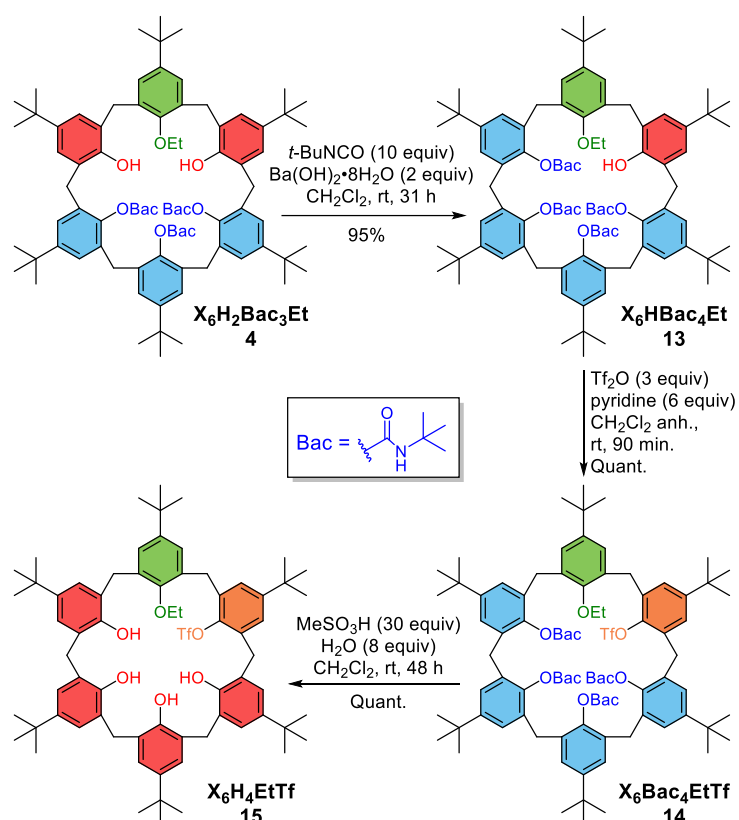


Scheme 6 Synthetic route D leading to 1,3-di-functionalized compounds $X_6H_4Tf_2$ **11** and $X_2Y_4H_4Tf_2$ **12**.

Route H: Hetero-1,2'-di-functionalization

Developing this route was possible thanks to the all-but-one carbamation methodology (Scheme 1). Indeed, this itero-selective reaction would protect only one of the two remaining phenol groups of compounds $X_6H_2Bac_3Et$ **4** and $X_6H_2Bac_3Tf$ **5**. To exemplify this route, $X_6H_2Bac_3Et$ **4** was first reacted in the usual conditions of the all-but-one carbamation methodology (i.e. $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$, *t*-BuNCO, CH_2Cl_2 , room temperature). To our delight, the desired X_6HBac_4Et **13** was obtained in 95% yield after FC purification (Scheme 7). A subsequent reaction with Tf_2O and pyridine led to X_6Bac_4EtTf **14** in quantitative yield. Final deprotection of carbamated subunits afforded the desired 1,2'-di-

functionalized product X_6H_4EtTf **15** with a 78% global yield over 5 steps from X_6H_6 **1**. The complete structural characterization of **15** by NMR at high temperature (i.e. 403 K) in $(CDCl_2)_2$ confirmed the 1,2'-functionalization pattern. Again, no other synthetic method giving access to such compounds was described previously. Interestingly, ^{13}C chemical shifts of the aromatic carbons bound to the oxygen atoms of X_6H_4EtTf **15** suggest that the phenolic unit adjacent to the unit bearing the triflate group is involved in fewer H-bonds than the other phenols. This can be interpreted by an intramolecular H-bonding network with a privileged orientation (Figure 3). This privileged orientation is consistent with the strong electron withdrawing character of the triflyl group that prevents the oxygen bound to it from being an H-bond acceptor. Finally, it is noteworthy that calixarenes **13**, **14** and **15** are inherently chiral.²²



Scheme 7 Synthetic route H leading to the 1,2'-di-functionalized X_6H_4EtTf **15**.

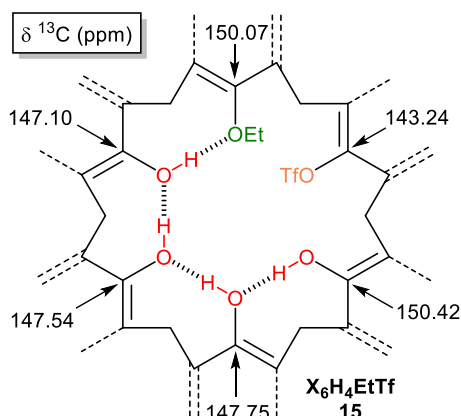
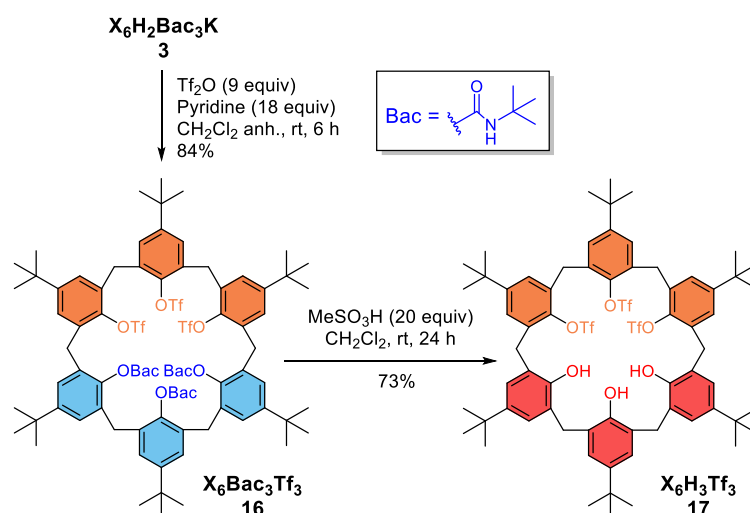


Figure 3 H-bonds sequence orientation for X_6H_4EtTf **15** suggested by the ^{13}C chemical shift of aromatic carbons ($(CDCl_2)_2$, 403 K).

Route I: Homo-1,2,3-tri-functionalization

To synthesize homo-1,2,3-tri-functionalized calix[6]arenes from compound **3**, the presence of the activated phenolate is not necessary. Indeed, a concomitant functionalization of both phenolic and phenolate subunits of $X_6H_2Bac_3K$ **3**, followed by a deprotection step would lead to the desired 1,2,3-tri-functionalized product. This route was illustrated with the selective introduction of three triflyl groups on the calix[6]arene skeleton. Thus, reaction of **3** with Tf_2O and pyridine produced $X_6Bac_3Tf_3$ **16** in 84% yield and further deprotection of the phenol groups afforded $X_6H_3Tf_3$ **17** in a 54% global yield over 3 steps from X_6H_6 **1** (Scheme 8). Only a few other 1,2,3-tri-functionalized calix[6]arenes were previously obtained in yields ranging from 20% to 51% and, until now, no general access to these compounds was reported.^{5a,6a-b,7b-d} Note that multiple conformers in slow exchange rate on the chemical shift time scale are observed for compounds **16** and **17** at room temperature. Nevertheless, structural and conformational characterization of a major conformer of $X_6Bac_3Tf_3$ **16** could be done in $CDCl_3$ at 298 K. Structural characterization of $X_6H_3Tf_3$ **17** was done at 373 K in $DMSO-d_6$, a single NMR signature being observed at this temperature because of fastened conformational exchange.



Scheme 8 Synthetic route I leading to $X_6H_3Tf_3$ **17**.

Conclusion

Starting from the tri-differentiated molecular platform $X_6H_2Bac_3K$ **3**, which is easily prepared by a one-step procedure, various synthetic routes for the selective functionalization of calix[6]arenes were proposed. Seven out of the eleven non-trivial homo-functionalization patterns of calix[6]arenes are accessible with complete control over the itero- and regioselectivities. Moreover, hetero-functionalization patterns are also selectively accessible. Five of these routes were illustrated and mono-, 1,3-di-, 1,2,3-tri-, 1,2'-di- as well as 1,2',3-tri- (homo- or hetero-) functionalized *p-t*-Bu-calix[6]arenes were successfully obtained from **3** in overall yields ranging between 61 and 89%. $X_6H_2Bac_3K$ **3** is undeniably an unprecedented building block which, combined with the all-but-one carbamatation methodology, gives a large access to sophisticated calix[6]arenes, via selective modification of the small rim but also via possible subsequent regio-selective modification of the large rim.

Acknowledgment

R. Lavendomme is a PhD student granted by the Fonds pour la Formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture (FRIA-FRS, Belgium). This research was supported by the Université libre de Bruxelles (ARC Advanced Projects 2015-2019).

References

- (1) (a) Gutsche, C. D. In *Calixarenes: An introduction*, 2nd ed.; Stoddart, J. F., Ed.; Monographs in Supramolecular Chemistry; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2008**. (b) *Calixarenes in Action*; Mandolini, L., Ungaro, R., Eds.; Imperial College Press: London, **2000**. (c) *Calixarenes in the Nanoworld*; Vicens, J., Harrowfield, J., Baklouti, L., Eds.; Springer: Netherlands, **2007**.
- (2) (a) *Calixarenes and Beyond*; Neri, P., Sessler, J. L., Wang, M.-X., Eds.; Springer: Switzerland, **2016**. For a recent leading example in the field of CDs, see: (b) Wang, B.; Zaborova, E.; Guieu, S.; Petrillo, M.; Guitet, M.; Blériot, Y.; Ménand, M.; Zhang, Y.; Sollogoub, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5354.
- (3) Lavendomme, R.; Zahim, S.; De Leener, G.; Inthasot, A.; Mattiuzzi, A.; Luhmer, M.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 710.
- (4) (a) Casnati, A.; Arduini, A.; Ghidini, E.; Pochini, A.; Ungaro, R. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2221; (b) Groenen, L. C.; Ruël, B. H. M.; Casnati, A.; Verboom, W.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8379; (c) Matvieiev, Y. I.; Boyko, V. I.; Podoprigrorina, A. A.; Kalchenko, V. I. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2008**, *61*, 89; (d) Shang, S.; Khasnis, D. V.; Burton, J. M.; Santini, C. J.; Fan, M.; Small, A. C.; Lattman, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 5157.
- (5) For examples of calix[6]arene mono-functionalization, see: (a) Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Casnati, A.; Freriks, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Nieto, P. M.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380. (b) Janssen, R. G.; Verboom, W.; Harkema, S.; Van Hummel, G. J.; Reinhoudt, D. N.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Prados, P.; de Mendoza, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 506. (c) Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3871. (d) Santoyo-Gonzalez, F.; Torres-Pinedo, A.; Sanchez-Ortega, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4409. (e) Semwal, A.; Bhattacharya, A.; Nayak, S. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5287. (f) Gong, S.; Wang, W.; Chen, Y.; Meng, L.; Wan, T. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1827. For recent examples of selective mono-functionalization on the large rim, see: (g) Inthasot, A.; Dang Thy, M.-D.; Lejeune, M.; Fusaro, L.; Reinaud, O.; Luhmer, M.; Colasson, B.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1913. (h) Inthasot, A.; Brunetti, E.; Lejeune, M.; Ménard, N.; Prangé, T.; Fusaro, L.; Bruylants, G.; Reinaud, O.; Luhmer, M.; Jabin, I.; Colasson, B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4855.
- (6) For examples of calix[6]arene di-functionalization, see: (a) Neri, P.; Rocco, C.; Consoli, G. M. L.; Piattelli, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6535. (b) Otsuka, H.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1542. (c) Ross, H.; Lüning, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2555. (d) Wroblewski, W.; Brzozka, Z.; Janssen, R.; G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *New J. Chem.* **1996**, *20*, 419. (e) Chen, Y.; Li, J.; Xin, J.; Zhong, Z.; Gong, S.; Lu, X. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 705. (f) Li, J.; Chen, Y.; Lu, X. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10365. (g) Chen, Y.-K.; Chen, Y.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 743. (h) Gong, S.-L.; Chen, Y.-K.; Li, J.; Duan, H.-P.; Chen, Y.-Y. *Chin. J. Chem.* **2004**, *22*, 573. (i) Toda, M.; Kondo, Y.; Niimi, T.; Higuchi, Y.; Endo, K.; Hamada, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, *69*, 1381. (j) Yang, F.; Guo, H.; Lin, J. *Chem. J. Internet* **2005**, *7*, P.42. (k) Li, H.; Chen, Y.; Tian, D.; Gao, Z. *J. Membr. Sci.* **2008**, *310*, 431. (l) Yang, F.; Wu, Y.; Ye, J.; Guo, H.; Yan, X. *J. Macromol. Sci., Part A: Pure Appl. Chem.* **2014**, *51*, 223. (m) Zahim, S.; Lavendomme, R.; Reinaud, O.; Luhmer, M.; Evano, G.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1950.
- (7) For examples of calix[6]arene tri-functionalization, see: (a) Zheng, Z.-B.; Wu, R.-T.; Li, J.-K.; Sun, Y.-F. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 537. (b) Neri, P.; Pappalardo, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1048. (c) Saponar, A.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Popovici, E.-J.; Popovici, N. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.* **2007**, *52*, 67. (d) Saponar, A.; Popovici, E.-J.; Nemes, G.; Popovici, N.; Perhaita, I.; Silaghi-Dumitrescu, I. *Rev. Chim. (Bucharest, Rom.)* **2011**, *62*, 596. (e) Neri, P.; Consoli, G. M. L.; Cunsolo, F.; Piattelli, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2795. (f) Le Gac, S.; Marrot, J.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3316. (g) Lejeune, M.; Picron, J.F.; Mattiuzzi, A.; Lascaux, A.; De Cesco, S.; Brugnara, A.; Thiabaud, G.; Darbost, U.; Coquière, D.; Colasson, B.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3838. (h) Danjou, P.-E.; De Leener, G.; Cornut, D.; Moerkerke, S.; Mameri, S.; Lascaux, A.; Wouters, J.; Brugnara, A.; Colasson, B.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5084.
- (8) For examples of calix[6]arene tetra-functionalization, see: (a) van Heijst, J.; Corda, M.; Lukin, O. *Polymer* **2015**, *70*, 1. (b) Agrawal, Y. K.; Bhatt, S. K. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 551. (c) Chen, Y.-Y.; Chen, Y.-K.; Gong, S.-L.; Gao, Z.-N. *Chin. J. Chem.* **2001**, *19*, 299. (d) Neri, P.; Foti, M.; Ferguson, G.; Gallagher, J. F.; Kaitner, B.; Pons, M.; Molins, M. A.; Giunta, L.; Pappalardo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7814. (e) Rogers, J. S.;

- Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3152. (f) Kim, E. J.; Ahn, J.; Lee, H.; Noh, T. H.; Jung, O.-S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1240.
- (9) For examples of selectively hetero-functionalized calix[6]arene, see: (a) Sénèque, O.; Reinaud, O. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5563. (b) Rondelez, Y.; Li, Y.; Reinaud, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4669. (c) Darbost, U.; Zeng, X.; Giorgi, M.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552. (d) Chen, Y.; Li, H. *New. J. Chem.* **2001**, *25*, 340. (e) Konrad, S.; Bolte, M.; Nather, C.; Luning, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4717.
- (10) (a) Lavendomme, R.; Leroy, A.; Luhmer, M.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6563. (b) Lavendomme, R.; Cragg, P. J.; Marcos, P. M.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5690.
- (11) The 88% yield was obtained when the reaction was performed from 500 mg of X₆H₆ **1**. A slightly lower yield (79%) was obtained on a multi-gram scale mostly because a different work-up had to be used. See the Experimental Section.
- (12) See Supporting Information.
- (13) Note that the δ ¹³C-OH signal for the parent compound X₆H₆ **1** is much lower (i.e. 147.2 ppm) (CDCl₃, 298 K), suggesting the presence of strong intramolecular H-bonds in the case of compound **3**, see: Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3782.
- (14) X₆H₂Bac₃K **3** is stable in the solid state at room temperature provided that it is kept free of residual traces of chlorinated solvents. Indeed, slow degradation of **3** in the solid state was observed over several days in presence of traces of chlorinated solvents, which is likely due to the slow degradation of such solvents into hydrochloric acid. Besides, slow degradation was also observed in a stirred solution of **3** ([**3**] = 10 mM) in CH₂Cl₂ leading to the slow formation of di-carbamated *p-t*-Bu-calix[6]arenes over few days. This was however attributed to the elimination reaction leading to the release of *t*-BuNCO (see Supporting Information).
- (15) (a) de Mendoza, J.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Nieto, P. M.; Prados, P.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W.; Ungaro, R.; Casnati, A. *Synthesis* **1994**, 47. (b) Ciao, R.; Talotta, C.; Gaeta, C.; Neri, P. *Supramol. Chem.* **2014**, *26*, 569. (c) De Rosa, M.; Soriente, A.; Concilio, G.; Talotta, C.; Gaeta, C.; Neri, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7295.
- (16) Some signals are however still broadened at high T, preventing full assignment.
- (17) The sensitivity of the Bac groups toward acidic conditions depends on the structure of the starting material. We thus had to use different conditions for the deprotection reactions herein described (i.e. reaction time, concentration of acid and/or water).
- (18) (a) Al-Saraierh, H.; Miller, D. O.; Georghiou, P. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8273. (b) Molad, A.; Goldberg, I.; Vigalok, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 7290.
- (19) Ménand, M.; Leroy, A.; Marrot, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5509.
- (20) For examples in the field of calixarenes, see (a) Haino, T.; Harano, T.; Matsumura, K.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5793. (b) Wang, J.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4423. (c) Podoprygorina, G.; Zhang, J.; Brusko, V.; Bolte, M.; Janshoff, A.; Böhmer, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5071. (d) Tian, X.-H.; Chen, C.-F. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 8072. (e) Fischer, C.; Stapf, M.; Seichter, W.; Weber, E. *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, 371. (f) Zhao, Y.; Markopoulos, G.; Swager, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10683. (g) Menon, S. R.; Schmidt, J. A. R. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 767.
- (21) For reactions combining dealkylation and de-*tert*-butylation, see (a) Guo-Yuan, L.; Qian, L.; Fang, L. Xiao-Bin, W. *Chin. J. Chem.* **2000**, *18*, 207. (b) Tian, X.-H.; Chen, C.-F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 524.
- (22) Szumna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4274.
- (23) Signal broadening, signal overlapping and/or low solubility prevented the observation of all the expected ¹³C signals.

6. Etudes mécanistiques complémentaires pour la réaction de carbamatation des calixarènes

A. Différence entre oligomères cycliques et monomères

Le mécanisme proposé pour rationaliser la carbamatation « all-but-one » sur calixarènes implique la présence de deux phénols proches l'un de l'autre. Il est donc naturel de se demander ce qu'il adviendrait d'un monomère (*i.e.* une unité phénolique isolée) dans les mêmes conditions. Nous avons par conséquent appliqué les conditions les plus couramment utilisées dans le cas des calixarènes à divers phénols d'encombrement variable autour du groupe hydroxyle (Schéma 9). Le suivi des réactions par TCL et ESI-MS a montré la formation des produits de carbamatation pour le *p*-*t*Bu-phénol et l'*o,o'*-diméthylphénol jusqu'à conversion totale au bout d'une journée. En revanche, aucune trace de produit carbamaté n'a pu être observée pour l'*o,o'*-di-*t*Bu-*p*-méthylphénol (aussi appelé hydroxytoluène butylé ou BHT) qui est fortement encombré, y compris en présence d'un isocyanate moins encombré (*i.e.* EtNCO) et après plusieurs jours de réaction.

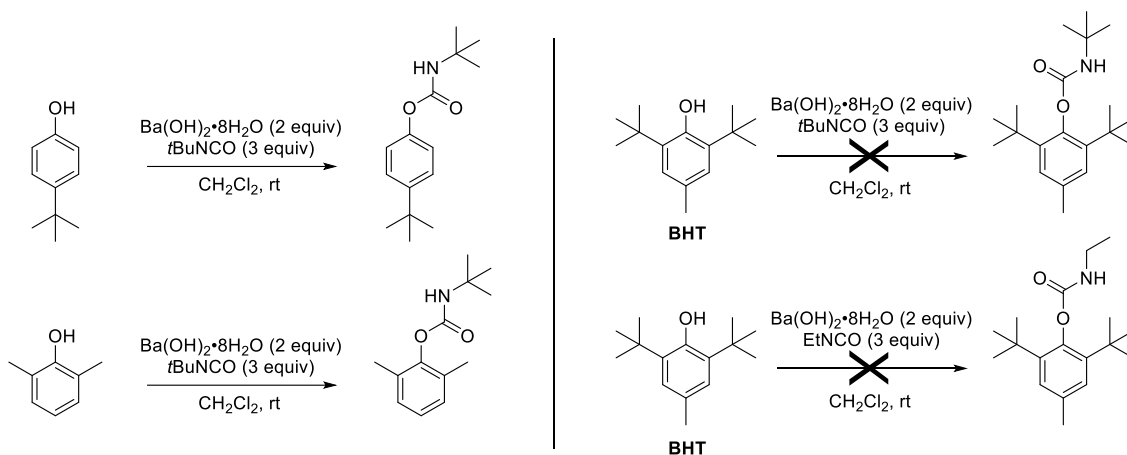


Schéma 9. Carbamatation de phénols isolés en milieu apolaire.

Ces résultats sont cohérents avec la réactivité observée entre le X_6H_6 et l'isocyanate peu encombré EtNCO (voir Chapitre II.2.A). En effet, nous avons observé une formation relativement rapide du produit de penta-carbamatation X_6HEac_5 suivie d'une dernière carbamatation lente sur l'espace d'une journée. Pour rappel, ceci avait été expliqué par une assistance intramoléculaire pour les cinq premières carbamatations en accord avec le mécanisme proposé, suivies d'une sixième carbamatation impliquant un donneur de proton externe (*a priori* les traces d'eau présentes dans le milieu). L'approche du donneur de proton externe vers le carbamate en formation étant permise par le faible encombrement lié au groupe éthyle dans le cas du EtNCO en contraste avec le *t*BuNCO.

Dans le cas des phénols isolés, bien que l'encombrement important du *t*BuNCO soit présent, l'encombrement lié à l'ensemble de la plateforme calixarénique est absent, ce qui permettrait l'approche d'un donneur de proton externe (*i.e.* eau ou second phénol).

Le BHT, quant à lui, ne permet sans doute pas l'approche initiale entre le phénolate et l'isocyanate en raison de l'encombrement extrême lié aux deux *t*Bu, expliquant ainsi l'absence totale de réactivité face au *t*BuNCO et au EtNCO moins encombré.

A titre de comparaison, la réaction du *p*-*t*Bu-phénol avec le *t*BuNCO a été testée en l'absence de base dans le dichlorométhane. Aucune formation de carbamate n'a été observée montrant bien l'importance de la catalyse basique. Il en va de même pour les calixarènes.

Notons que la réaction de carbamatation appliquée sur le *p*-*t*Bu-phénol en milieu basique dans l'acétone au lieu du dichlorométhane est bien plus rapide (*i.e.* conversion complète en moins de 30 minutes) similairement à ce qui avait été observé pour les calixarènes dans des solvants polaires (*cf.* Chapitre II.2.A). Une même explication peut être avancée pour les calixarènes et phénols isolés : le milieu polaire permet de stabiliser les états de transition ainsi que le carbamate en formation intermédiaire, conférant à ce dernier une durée de vie accrue facilitant la réaction impliquant un donneur de proton externe (Schéma 10).

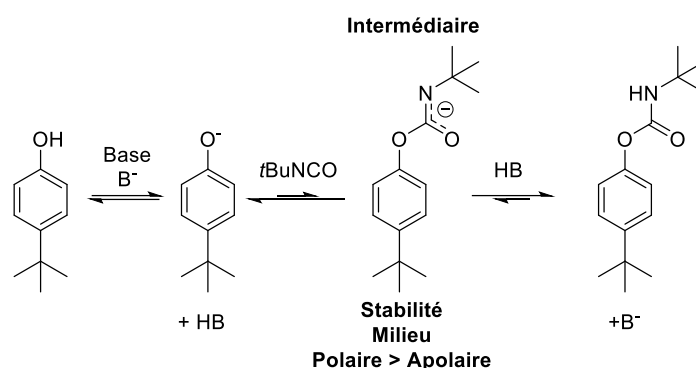


Schéma 10. Rationalisation des différences cinétiques pour la carbamatation du *p*-*t*Bu-phénol en fonction de la polarité du milieu.

B. Régiosélectivité et dynamique d'équilibre

Nous avons vu qu'un seul régioisomère était formé sélectivement dans les deux cas étudiés où plusieurs régioisomères pouvaient être envisagés à l'issue de la réaction de carbamatation (*i.e.* **OX₄HBac₃-1,2,3** et **X₆H₂Bac₃K**, voir Schéma 11). Pour expliquer l'origine de cette régiosélectivité, nous pouvons imaginer soit que le chemin réactionnel ne permet l'addition que d'une sous-unité phénolique spécifique sur le *t*BuNCO à chaque itération, amenant invariablement au même produit final (*i.e.* contrôle cinétique, Figure 21), soit que les équilibres dynamiques entre addition et élimination mènent à un produit unique en raison d'une stabilité beaucoup plus grande de ce dernier face à ses régioisomères (contrôle thermodynamique, Figure 21) ou en raison de sa précipitation (principe de Le Chatelier). L'origine de la régiosélectivité peut aussi contenir des composantes du contrôle cinétique et du contrôle thermodynamique. Dans tous les cas, une telle régiosélectivité serait-elle observable systématiquement pour toutes les carbamatations de calixarènes pouvant mener à des régioisomères ? Pour répondre à cette question, nous avons commencé par vérifier si la carbamatation « all-but-one » était hautement régiosélective pour d'autres substrats calixaréniques et, le cas échéant, si un schéma logique pouvait expliquer la régiosélectivité. Notons qu'un exemple de régiosélectivité moindre a été observé pour la carbamatation du **Y₆H₆** menant à au moins deux régioisomères de **Y₆H₂Bac₄** (*cf.* Chapitre II.2.C).

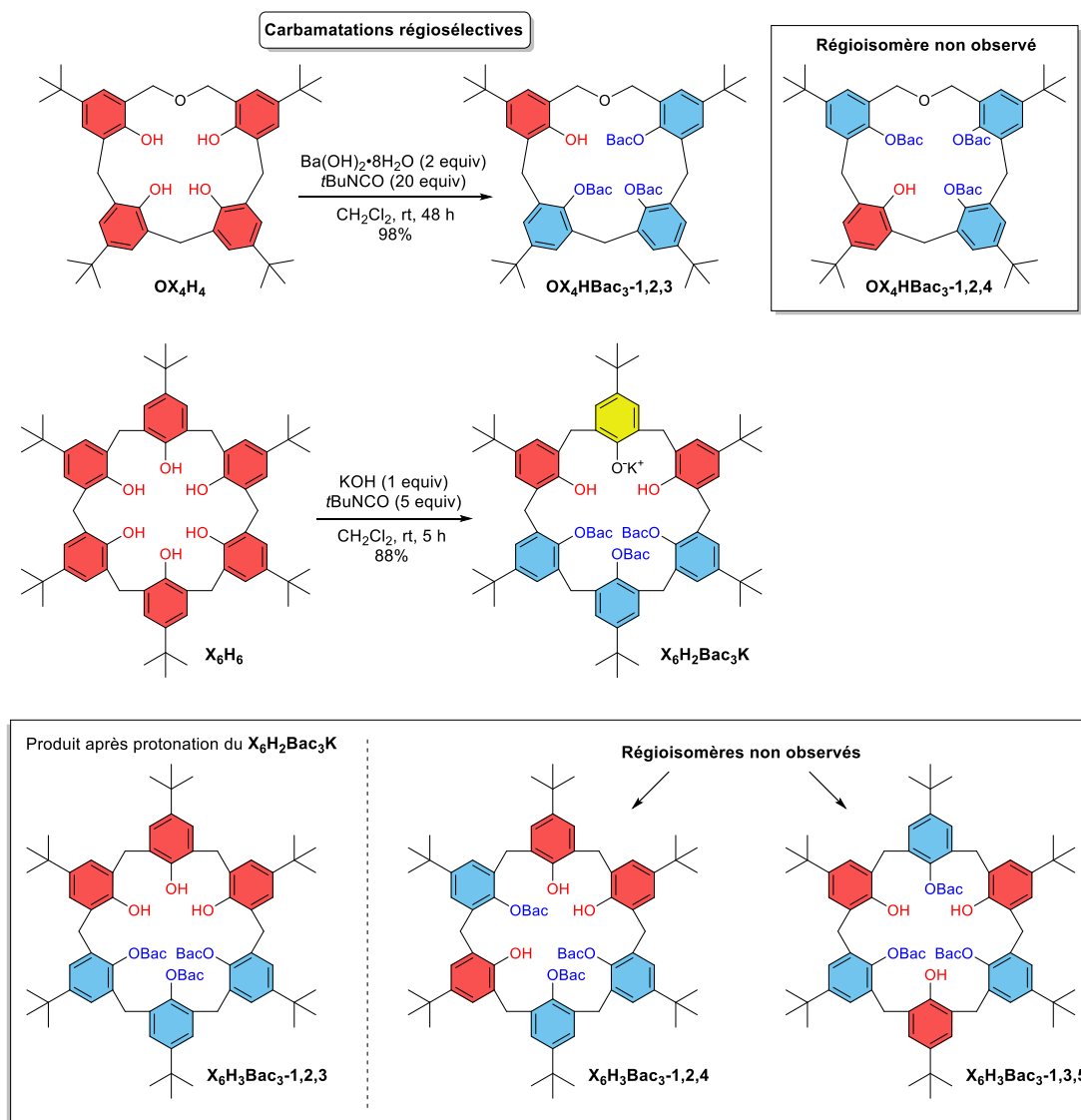


Schéma 11. Carbamations régiosélectives de (homooxa)calixarènes et représentation des régiosomères non formés.

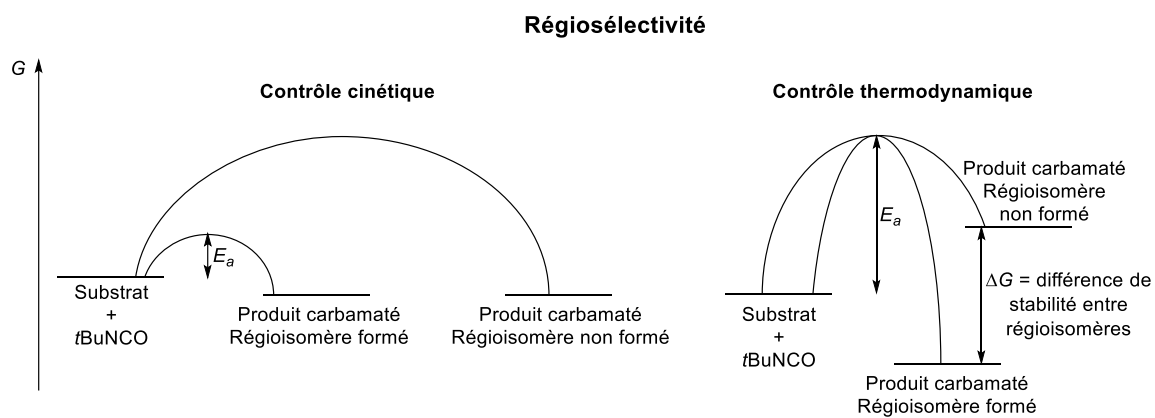


Figure 21. Diagramme d'énergie expliquant les origines de la régiosélectivité par contrôle cinétique et contrôle thermodynamique. G = enthalpie libre. E_a = énergie d'activation.

Carbamatation d'un calix[6]arène mono-fonctionnalisé

La carbamatation « all-but-one » à été appliquée à un calix[6]arène mono-fonctionnalisé précédemment obtenu : le X_6H_5Tf (Schéma 12). Le(s) produit(s) de carbamatation X_6HBac_4Tf identifié(s) par ESI-MS étant compliqué(s) à caractériser par spectroscopie de RMN, nous avons poursuivi par l'introduction d'un second triflyle puis par la déprotection des phénols carbamatés pour identifier le ou les régioisomère(s) de $X_6H_4Tf_2$ formé(s). Les réactions ont été suivies par ESI-MS et arrêtées après consommation des substrats de départ et intermédiaires.

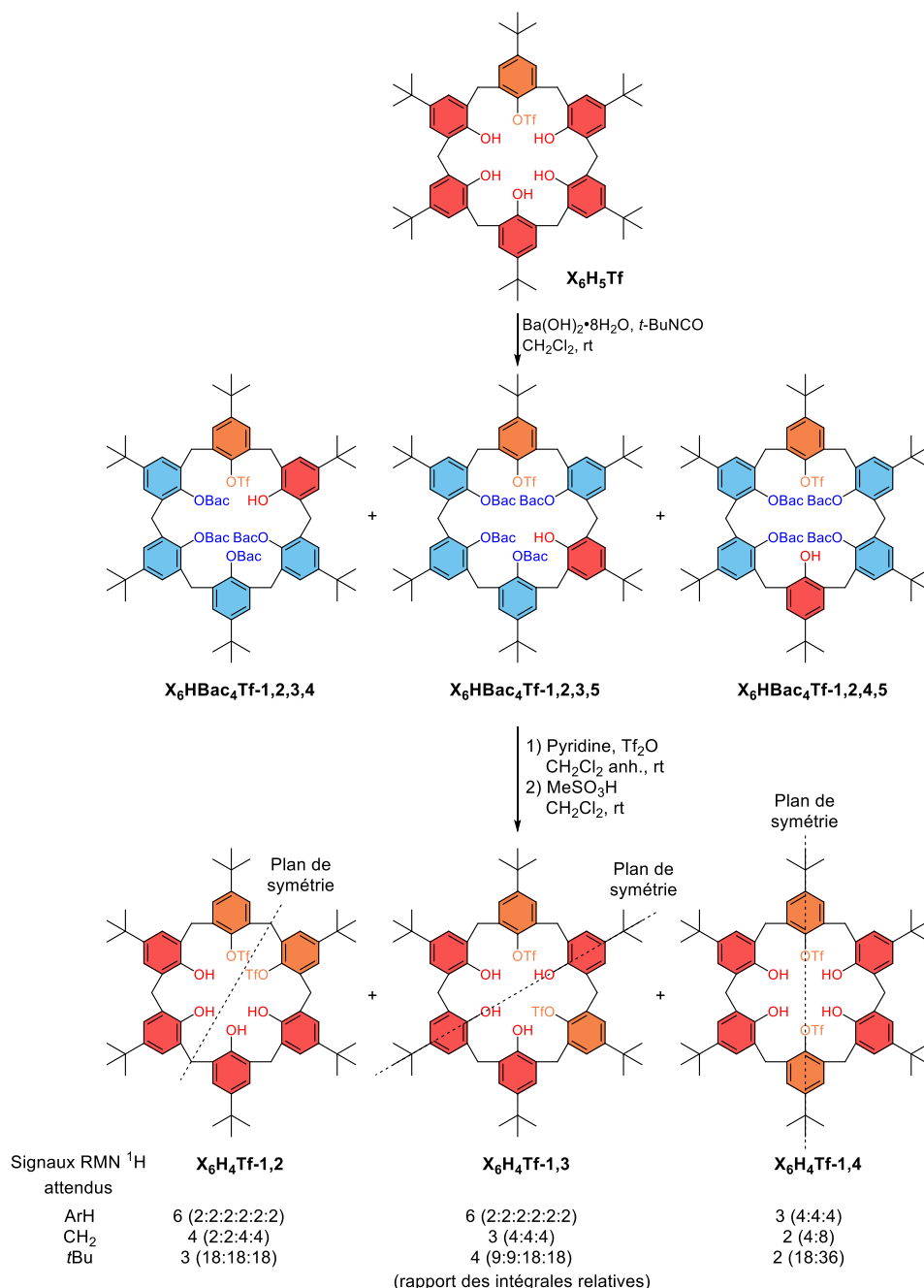


Schéma 12. Synthèse des régioisomères de $X_6H_4Tf_2$ à partir du X_6H_5Tf . Le nombre de signaux RMN 1H attendus pour les produits finaux en régime d'échange conformationnel rapide par rapport à l'échelle de temps du déplacement chimique est indiqué en dessous de ceux-ci. Le nombre de signaux OH n'est pas indiqué en raison de la possibilité d'échange chimique entre ces protons labiles.

L'analyse du brut réactionnel par spectroscopie de RMN ^1H à haute température montre clairement qu'il y a présence de plusieurs espèces calixaréniques (Figure 22). En effet, le spectre relevé à 403 K présente plusieurs jeux de signaux d'intégrales non proportionnelles alors qu'un régioisomère unique de $\text{X}_6\text{H}_4\text{Tf}_2$ ne devrait mener qu'à 2, 3 ou 4 singulets dans la région des *t*Bu, 2, 3 ou 4 singulets dans la région des CH_2 et 3 ou 6 signaux dans la région des ArH accompagnés éventuellement des signaux OH (voir signaux attendus par régioisomère en Schéma 12). Ce résultat indique que la régiosélectivité de la réaction de carbamation est plus faible que dans les deux cas cités précédemment.

Il est toutefois intéressant de noter que les intégrales globales relatives à chaque région spectrale (*i.e.* ArH+OH / CH_2 / *t*Bu) sont conformes aux attentes pour un mélange de régioisomères de $\text{X}_6\text{H}_4\text{Tf}_2$, à l'exception d'une valeur légèrement supérieure pour la zone des *t*Bu. L'échantillon analysé étant un brut réactionnel, ce surplus est probablement dû aux produits de décarbamation *tert*-butylés. De plus, aucun signal n'est observé dans la région des NH de groupes Bac (*i.e.* ~ 5 ppm) confirmant que la décarbamation a bien été menée à terme.

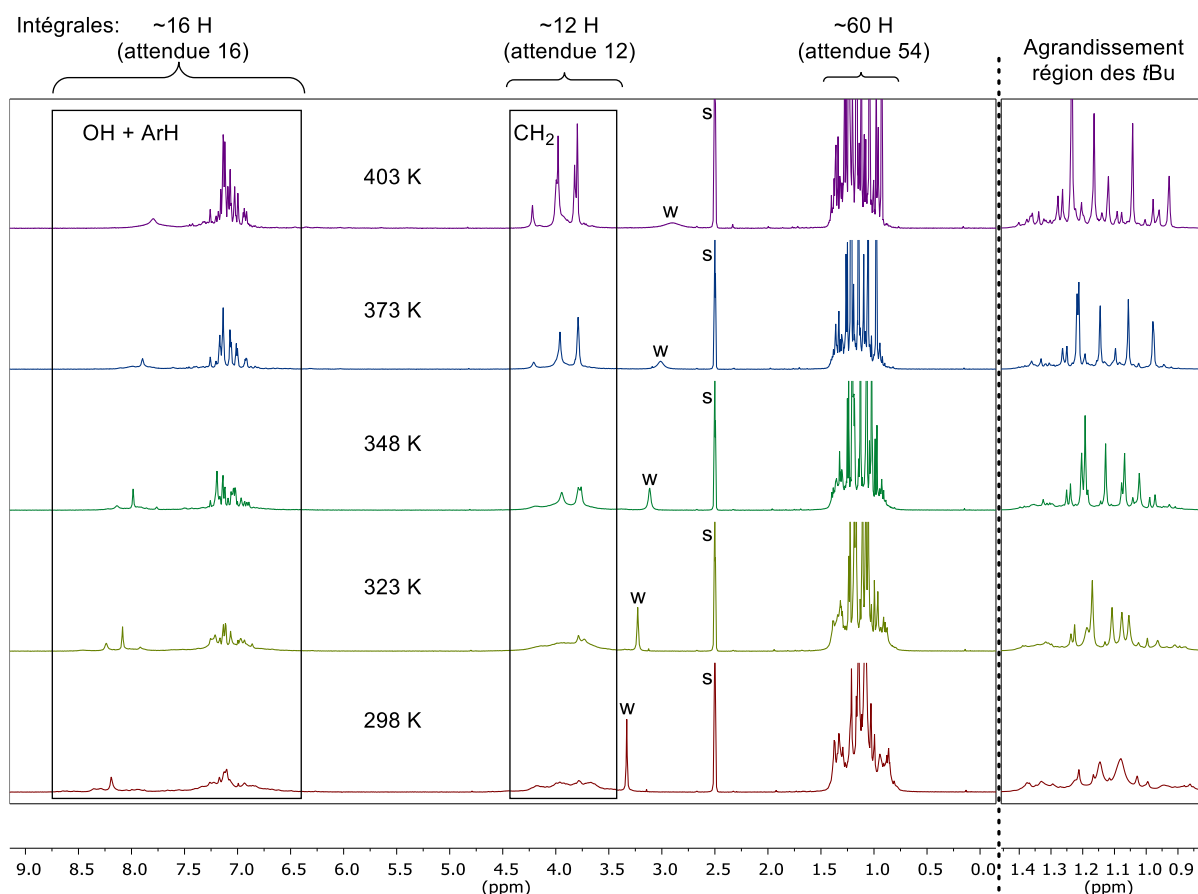


Figure 22. Spectres RMN ^1H à température variable du brut réactionnel de $\text{X}_6\text{H}_4\text{Tf}_2$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). La région des *t*Bu comprend les signaux calixaréniques et les signaux de produits secondaires issus de la déprotection des groupes OBac.

Une confirmation supplémentaire de la formation de plusieurs régioisomères a été apportée par la comparaison du brut réactionnel de $\text{X}_6\text{H}_4\text{Tf}_2$ avec des échantillons de références de $\text{X}_6\text{H}_4\text{Tf}_2$ -1,3 et $\text{X}_6\text{H}_4\text{Tf}_2$ -1,4 préparés selon des voies différentes (voir respectivement le Chapitre II.5 et les travaux sur les calix[6]arènes triflates développés au LCO⁴⁵). En effet, la comparaison des spectres RMN ^1H montre

⁴⁵ S. Zahim, R. Lavendomme, O. Reinaud, M. Luhmer, G. Evano, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1950-1957.

clairement la présence majoritaire du $X_6H_4Tf_2-1,4$ accompagnée d'une faible proportion de $X_6H_4Tf_2-1,3$ ainsi que d'au moins une autre espèce étant vraisemblablement le troisième régioisomère possible $X_6H_4Tf_2-1,2$.

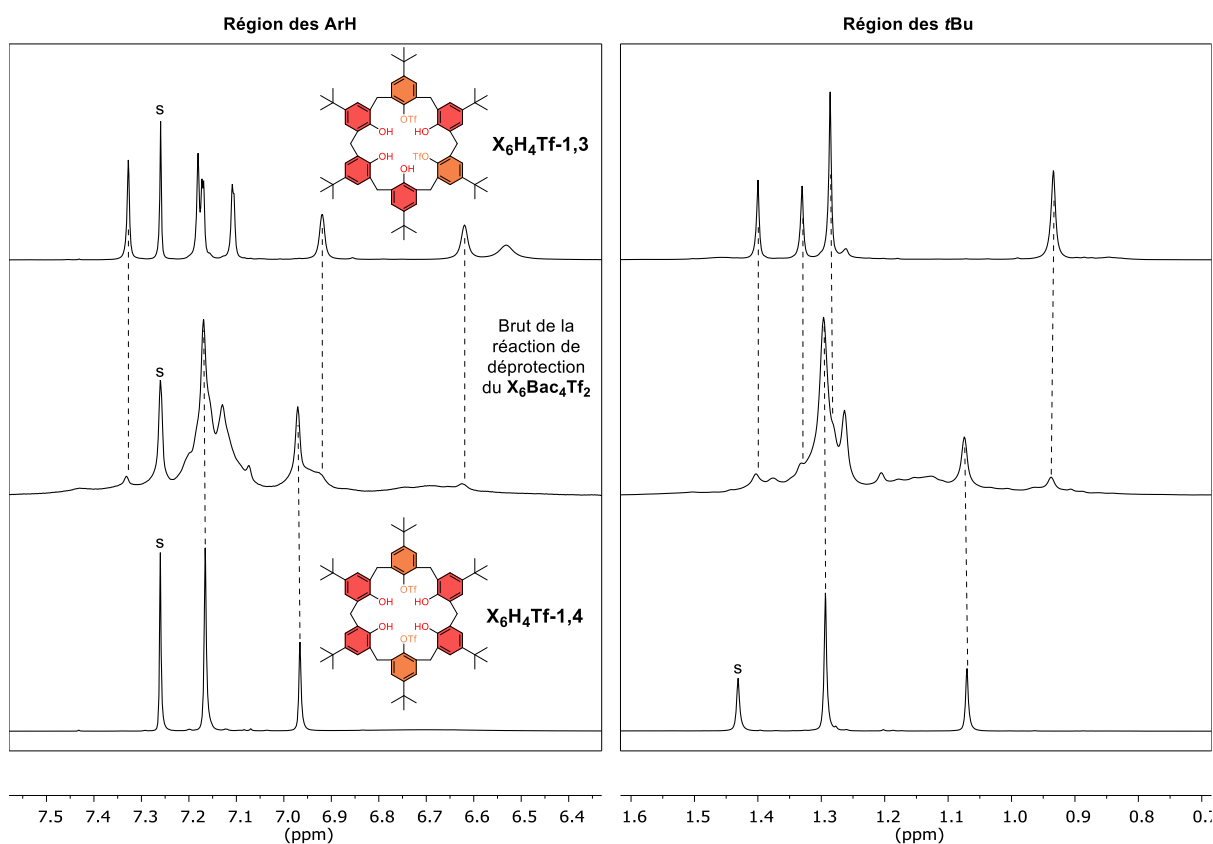


Figure 23. Comparaison par spectroscopie de RMN 1H ($CDCl_3$, 298 K) entre le brut réactionnel de $X_6H_4Tf_2$ obtenu par la voie décrite en Schéma 12 (300 MHz) et des échantillons de référence de $X_6H_4Tf_2-1,3$ (600 MHz) et $X_6H_4Tf_2-1,4$ (600 MHz). La région des méthylènes pontants n'est pas montrée car seuls des signaux très larges y sont observables dans ces conditions. s : solvants résiduels.

Ce contre-exemple nous permet d'affirmer que la haute régiosélectivité de la carbamatation « all-but-one » n'est pas généralisée à tous les dérivés calixaréniques. Il n'y a donc pas de chemin réactionnel spécifique et général pour chaque itération de la carbamatation. Nous ne pouvons cependant pas exclure un éventuel chemin réactionnel propre à certains substrats de départ pour expliquer les deux cas de haute régiosélectivité observés. Notons que même si la carbamatation « all-but-one » du X_6H_5Tf n'est pas hautement régiosélective, la réaction est tout de même partiellement régiosélective étant donné la proportion majoritaire du régioisomère $X_6H_4Tf_2-1,4$ observée dans le brut réactionnel de l'étape finale (*i.e.* après déprotection des phénols carbamatés du $X_6Bac_4Tf_2$).

Carbamatation du $X_6H_2Bac_3K$

Nous avons ensuite voulu vérifier si la carbamation du produit $X_6H_2Bac_3K$ obtenu régiosélectivement conservait une forme de régiosélectivité quant à la formation du produit tétra-Bac correspondant. Le composé étant déjà déprotoné, nous l'avons simplement mis en solution dans le dichlorométhane en présence d'un seul équivalent de $tBuNCO$ sous agitation à température ambiante. Le suivi par TLC et ESI-MS a montré la formation lente de plusieurs itéromères liés d'une part à l'addition du calixarène sur le $tBuNCO$ mais également à la réaction d'élimination inverse (Figure 24 et Schéma 13).

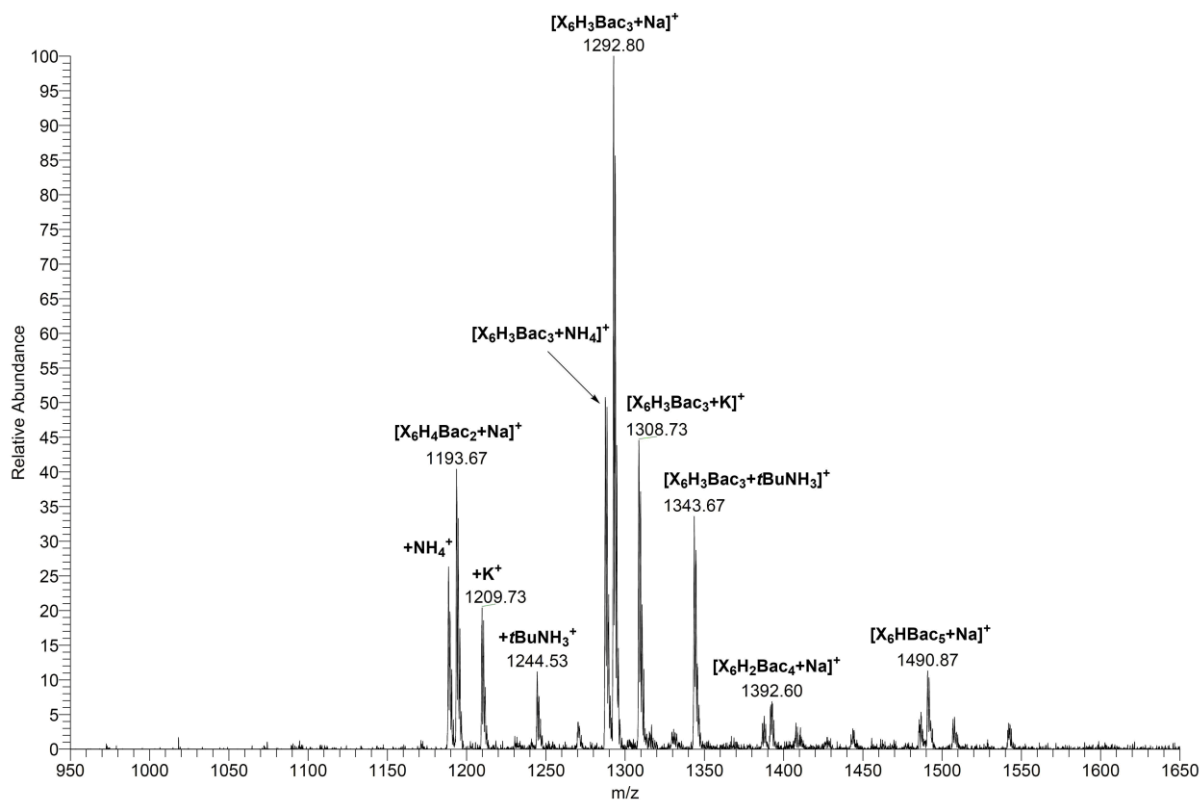


Figure 24. Suivi ESI-MS de la réaction carbamatation du $X_6H_2Bac_3K$ après 48 h en présence d'un équivalent de $tBuNCO$ dans le CH_2Cl_2 ($[X_6H_2Bac_3K] = 10 \text{ mM}$). ESI+, $CH_2Cl_2/MeOH$, $160^\circ C$.

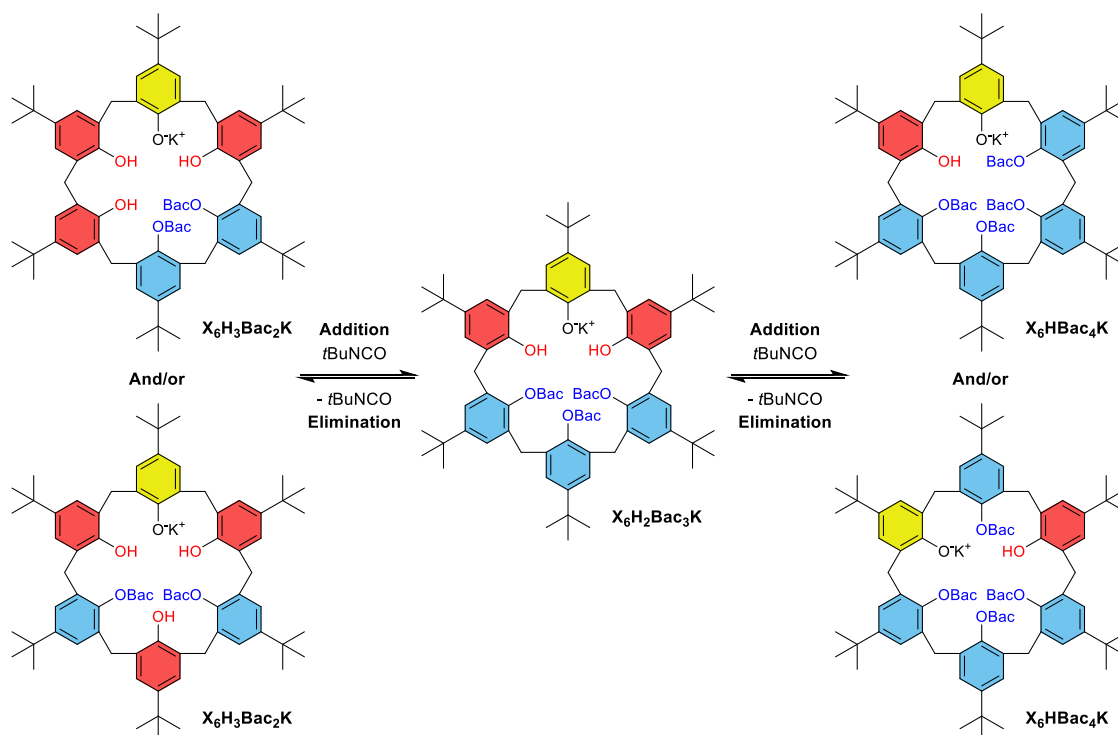


Schéma 13. Réaction d'addition du $X_6H_2Bac_3K$ sur du $tBuNCO$ et réaction d'élimination menant au $X_6H_3Bac_2K$. Les réactions peuvent se poursuivre vers les itéromères suivants.

Ce résultat montre que la carbamatation se fait bien selon des équilibres dynamiques dans les conditions de carbamation « all-but-one » ce qui est en faveur de l'explication par contrôle

thermodynamique ainsi que suivant le principe de Le Chatelier. En outre, nous pouvons constater que le $X_6H_2Bac_3K$ n'est pas excessivement plus stable que les itéromères di-, tétra- et penta-Bac comme le montre la répartition entre ces itéromères dans le milieu réactionnel (Figure 24). N'ayant pas obtenu le $X_6H_2Bac_4$ désiré en quantité appréciable, nous n'avons pas pu établir si il était formé régiosélectivement.

A titre de comparaison, la stabilité du $X_6H_2Bac_3K$ dans le CH_2Cl_2 à température ambiante a été évaluée en absence de $tBuNCO$ excédentaire. Le suivi par ESI-MS montre la formation lente du $X_6H_4Bac_2$, *a priori* par réaction d'élimination (Figure 25). La formation d'itéromères tétra- et penta-carbamates n'est cependant pas observée. Par conséquent, nous pouvons supposer que le $tBuNCO$, formé par élimination, est consommé par réaction avec l'eau résiduelle du milieu. Un suivi par TLC a clairement montré la formation d'au moins quatre produits au bout de 70 h d'agitation ce qui contraste avec le spectre de masse associé qui ne montre quasi exclusivement que deux itéromères. Il est donc raisonnable de penser que plusieurs régioisomères du $X_6H_4Bac_2$ et/ou $X_6H_3Bac_3$ (sous forme de phénolate de potassium ou non) ont été formés.

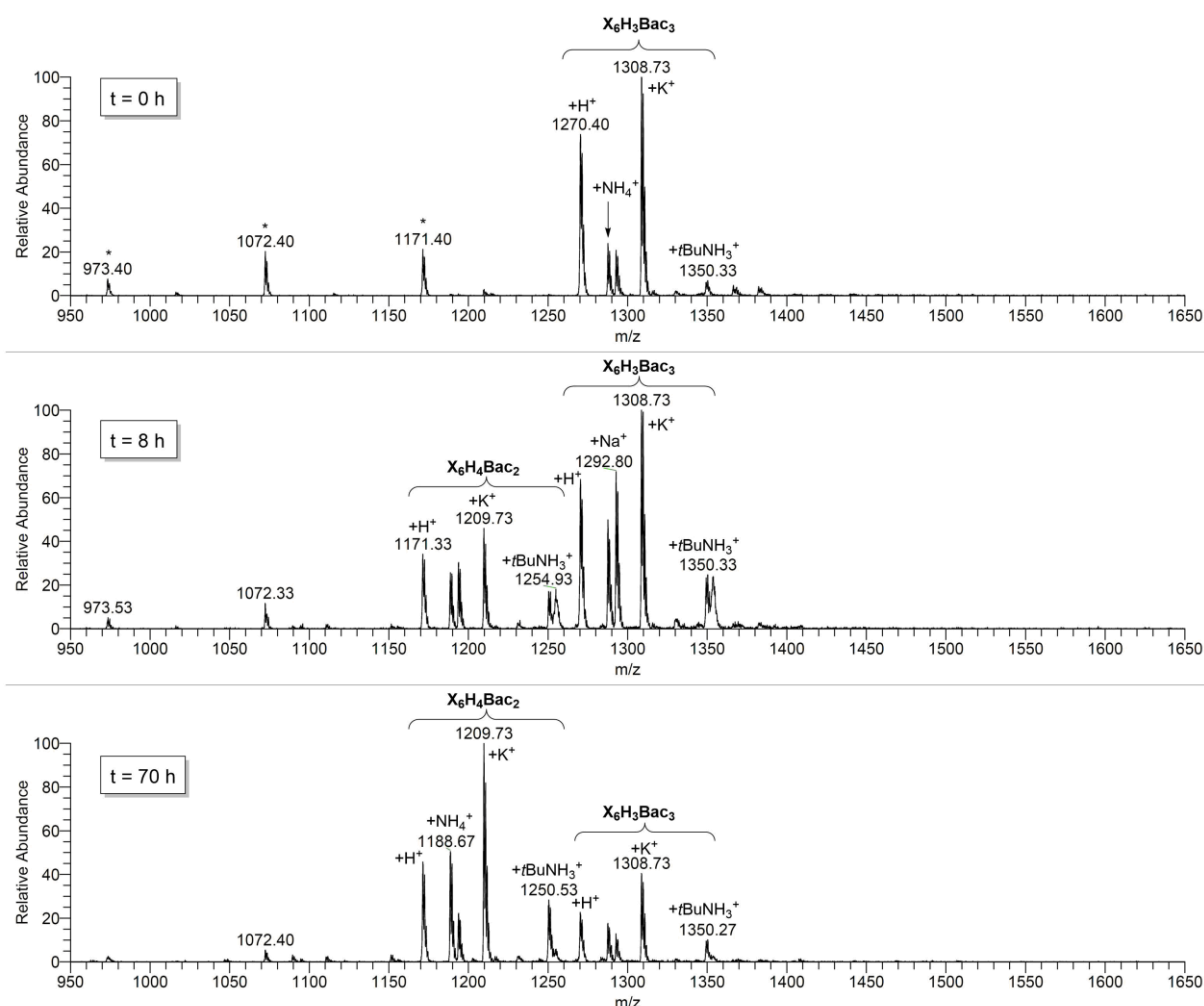


Figure 25. Suivi ESI-MS de la dégradation du $X_6H_2Bac_3K$ en solution dans le CH_2Cl_2 ($[X_6H_2Bac_3K] = 10$ mM). ESI+, $CH_2Cl_2/MeOH$, 160°C. * Signaux faibles liés à la dégradation dans les conditions d'analyse occasionnellement observés (confirmation par analyse MS/MS).

La formation sélective du régioisomère 1,2,3-tri-Bac de $X_6H_2Bac_3K$ peut donc s'expliquer pour deux raisons :

- (i) La stabilisation du phénolate par les liens H intramoléculaires avec les deux phénols voisins confère une stabilité accrue à ce régioisomère par rapport aux régioisomères 1,2,4-tri-Bac et 1,3,5-tri-Bac ne permettant respectivement qu'un seul ou pas de lien H intramoléculaire entre phénol et phénolate (Figure 26).
- (ii) La faible solubilité du $X_6H_2Bac_3K$ permet de tirer les équilibres vers la formation de cet itéromère et régioisomère en conditions concentrées en raison de sa précipitation.

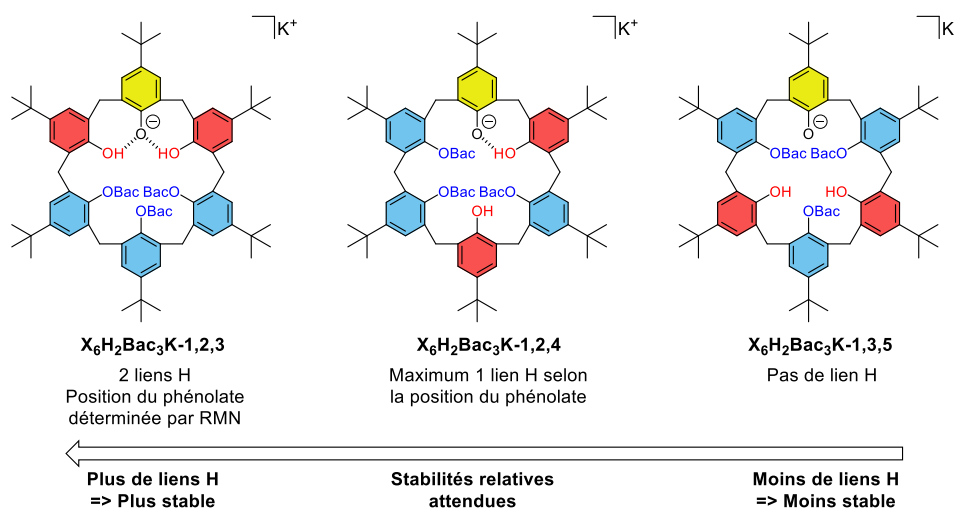


Figure 26. Rationalisation des stabilités relatives des régioisomères de $X_6H_2Bac_3K$ par les possibilités de formation de liens H intramoléculaires.

Ce résultat met en évidence la nécessité d'utiliser des composés extrêmement réactifs pour la fonctionnalisation du phénolate du $X_6H_2Bac_3K$ de manière à éviter la formation lente d'autres itéromères pouvant mener à des produits secondaires indésirables.

Rationalisation de la formation régiosélective du $OX_4HBac_3-1,2,3$

Le $OX_4HBac_3-1,2,3$ étant quant à lui totalement soluble dans les conditions de synthèse, sa formation sélective face à son régioisomère $OX_4HBac_3-1,2,4$ peut s'expliquer soit par une stabilité plus importante (contrôle thermodynamique) soit par un chemin réactionnel ne permettant pas de mener à la formation du $OX_4HBac_3-1,2,4$ (contrôle cinétique). L'explication du chemin réactionnel spécifique est difficilement rationalisable en l'absence d'éléments supplémentaires tels la nature des intermédiaires mono- et di-Bac. L'explication liée à la stabilité relative des deux régioisomères de OX_4HBac_3 peut en revanche être à nouveau rationalisée par les possibilités de liens H intramoléculaires comme évoqué au Chapitre II.4. En effet, le pont éther et le phénol du $OX_4HBac_3-1,2,3$ sont suffisamment proches pour permettre un lien H entre ceux-ci alors qu'un tel lien H intramoléculaire est impossible pour le $OX_4HBac_3-1,2,4$ (Figure 27). Les liens H avec les oxygènes porteurs de groupe Bac sont en revanche peu probables en raison du caractère mésomère capteur du groupe Bac. Cette explication suppose évidemment qu'il peut y avoir reprotonation du phénolate dans les conditions de carbamatation (e.g. par réaction acido-basique entre le phénolate et l'eau résiduelle).

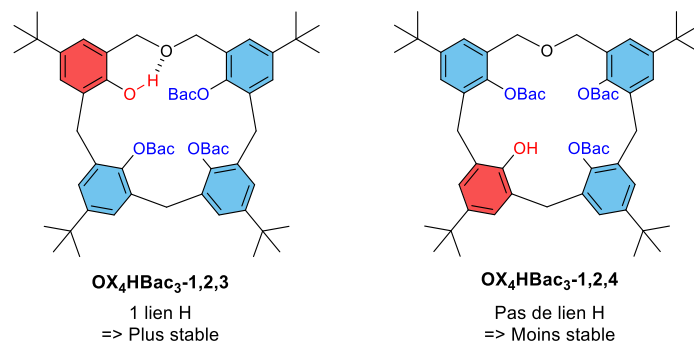


Figure 27. Rationalisation des stabilités relatives des régioisomères de **OX₄HBac₃** par la possibilité de formation de lien H intramoléculaire.

7. Conclusion et perspectives du Chapitre II

Nous avons démontré que la carbamatation « all-but-one » permettait d'introduire itérosélectivement une fonction carbamate sur tous les phénols sauf un de calixarènes. Cette méthode est particulièrement efficace et généralisable à cette classe de composés et à la sous-classe des homooxalixarènes. Un mécanisme impliquant une assistance par transfert de proton intramoléculaire a été proposé pour rationaliser cette itérosélectivité « all-but-one ». Différentes études mécanistiques supportent ce mécanisme et ont permis de mieux cibler les éléments critiques liés à cette sélectivité. Pour maximiser la sélectivité, il convient donc d'utiliser (i) un solvant apolaire, (ii) une base dont l'acide conjugué est insoluble dans le milieu réactionnel, et (iii) un isocyanate et une plateforme polyphénolique encombrés.

Quelques cas exceptionnels menant à une sélectivité limitée ont toutefois été rencontrés. Ces exceptions impliquent soit la formation d'intermédiaires stables, soit la participation d'un donneur de proton externe lié au substrat par interactions supramoléculaires.

L'exploitation du groupement Bac formé au cours de cette réaction de carbamatation comme groupe protecteur a permis de développer une voie de mono-fonctionnalisation sélective générale pour les calixarènes à travers la séquence protection de tous les phénols sauf un/fonctionnalisation du phénol restant/déprotection.

L'utilité de cette carbamatation « all-but-one » est toutefois limitée dans le cadre de la fonctionnalisation sélective des calix[4]arènes. En effet, ces derniers sont les plus simples à fonctionnaliser sélectivement par rapport à leurs homologues macrocycliques de plus grande taille en raison, d'une part, du plus faible nombre de produits possibles et, d'autre part, du grand nombre de stratégies déjà développées pour leur fonctionnalisation sélective. Cette carbamatation est en revanche particulièrement utile pour la fonctionnalisation sélective des plus grands macrocycles qui représente d'ordinaire un défi considérable. Il en va de même pour les sous-classes de calixarènes tels les homooxalixarènes qui sont moins étudiés et pour lesquels il existe très peu voire pas de stratégie de fonctionnalisation rationnelle en dehors de la présente carbamatation « all-but-one ».

Les expériences réalisées sur les autres plateformes polyphénoliques que sont les CTVs, résorcinarènes et pillararènes ne permettent pas de conclure sur la possibilité d'étendre cette réaction sélective à ces plateformes. Il serait donc utile de poursuivre celles-ci sur des substrats de départ plus adaptés en termes de solubilité et de stabilité face aux réactions parasites dans les conditions nécessaires à la carbamatation « all-but-one ». Par exemple, la synthèse d'un pillar[6]arène alkylé sur une seule extrémité à l'aide d'un template robuste (*i.e.* covalent) limitant les problèmes de polymérisation rencontrés au cours des tentatives réalisées durant ces travaux de thèse (Schéma 14).

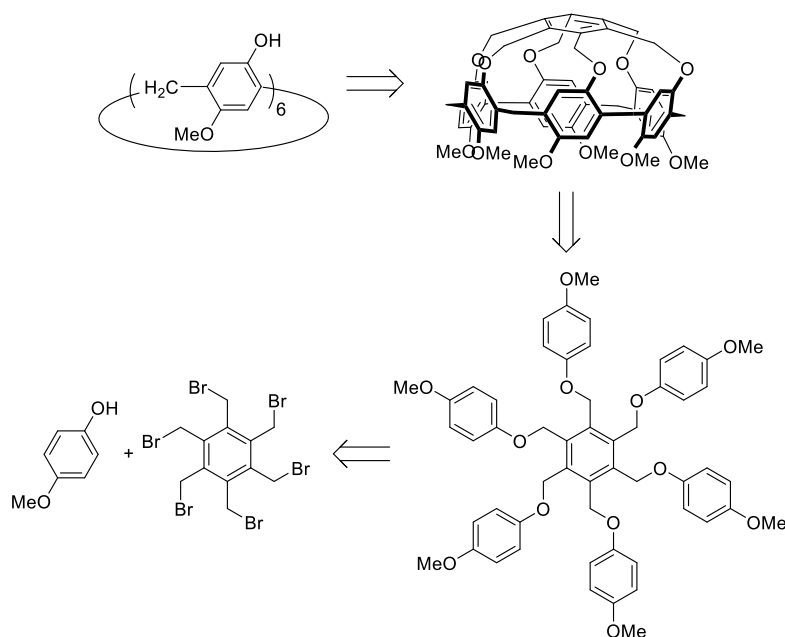


Schéma 14. Rétrosynthèse d'un pillar[6]arène alkylé sur une extrémité impliquant un template.

Parallèlement, nous avons exploité le sel de calixarène $X_6H_2Bac_3K$ comme intermédiaire clé permettant d'accéder sélectivement et de manière rationnelle à divers motifs de fonctionnalisation du X_6H_6 . Une telle polyvalence est sans précédent dans la chimie des calixarènes. Les chemins synthétiques présentés n'étant que quelques exemples de ceux pouvant être imaginés pour mener à différents motifs de fonctionnalisation, il serait intéressant de poursuivre ces travaux pour maximiser le nombre de chemin exploitables et, intrinsèquement, le nombre de motifs accessibles.

Avec ces différents outils en main pour la fonctionnalisation sélective de calixarènes, la perspective la plus intéressante est le développement de nouveaux systèmes et applications à base de calixarènes qui n'étaient jusqu'à présent pas ou difficilement accessibles. En l'occurrence, le chapitre suivant présentera des boîtes moléculaires calixaréniques synthétisées en partie à l'aide de ces outils et utilisées comme récepteurs à petites molécules.

Chapitre II. Boites moléculaires calixaréniques

1. Introduction aux boîtes moléculaires

A. Définitions

Boîte, cage, capsule, container, cavitand, voici des termes utilisés dans la littérature pour définir des molécules ou assemblages supramoléculaires qui possèdent une cavité apte à incorporer des invités (ions, atomes, molécules). Il convient de revenir sur la signification de ces différents termes avant de poursuivre cette introduction.

Les termes de cavitands et cages sont définis par IUPAC comme suit :⁴⁶

- Cavitands: Compounds constrained by structure to having or accommodating a cavity large enough to host other molecules.
- Cage compound: A polycyclic compound having the shape of a cage.

Les autres termes que sont les boîte, capsule et container moléculaires ne sont cependant pas définis par une instance officielle ce qui a amené à certaines dérives dans leur utilisation. Par exemple, le terme de boîte moléculaire est parfois utilisé pour définir des cyclophanes possédant une cavité complètement ouverte,⁴⁷ tandis que certains limitent l'usage du terme boîte moléculaire aux structures parallélépipédiques rectangle.⁴⁸ Nous utiliserons le terme boîte moléculaire dans sa forme la plus générale : un récepteur possédant une cavité capable d'accueillir un invité.

Les capsules et containers moléculaires seront définis suivant un ouvrage récent leur étant dédié :⁴⁹

- Capsule moléculaire : Assemblage supramoléculaire possédant une cavité et capable d'encapsuler un invité.
- Container moléculaire : Composé possédant une cavité et capable d'y incorporer un invité qui sera isolé de l'environnement chimique externe.

Notons que ces termes ne sont pas exclusifs et qu'une capsule moléculaire peut également être un container si les invités encapsulés par celle-ci sont isolés de l'environnement chimique externe.

Les termes de cage et capsule ont été utilisés par analogie à leurs homonymes macroscopiques respectifs dans la société humaine (*i.e.* des cages comportant des barreaux et des capsules/gélules dans le domaine pharmaceutique, voir Figure 28).

⁴⁶ *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd Ed., (Eds.: A. D. McNaught, A. Wilkinson), IUPAC, 1997.

⁴⁷ J. C. Barnes, M. Juríček, N. A. Vermeulen, E. J. Dale, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11962-11969.

⁴⁸ P. H. Dinolfo, S.-S. Sun, J. T. Hupp in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, (Eds. J. L. Atwood, J. W. Steed), CRC Press, 2004, pp 909-916.

⁴⁹ *Chemistry of Nanocontainers*, (Eds.: M. Albrecht, F. E. Hahn), Springer, Berlin Heidelberg, 2012.

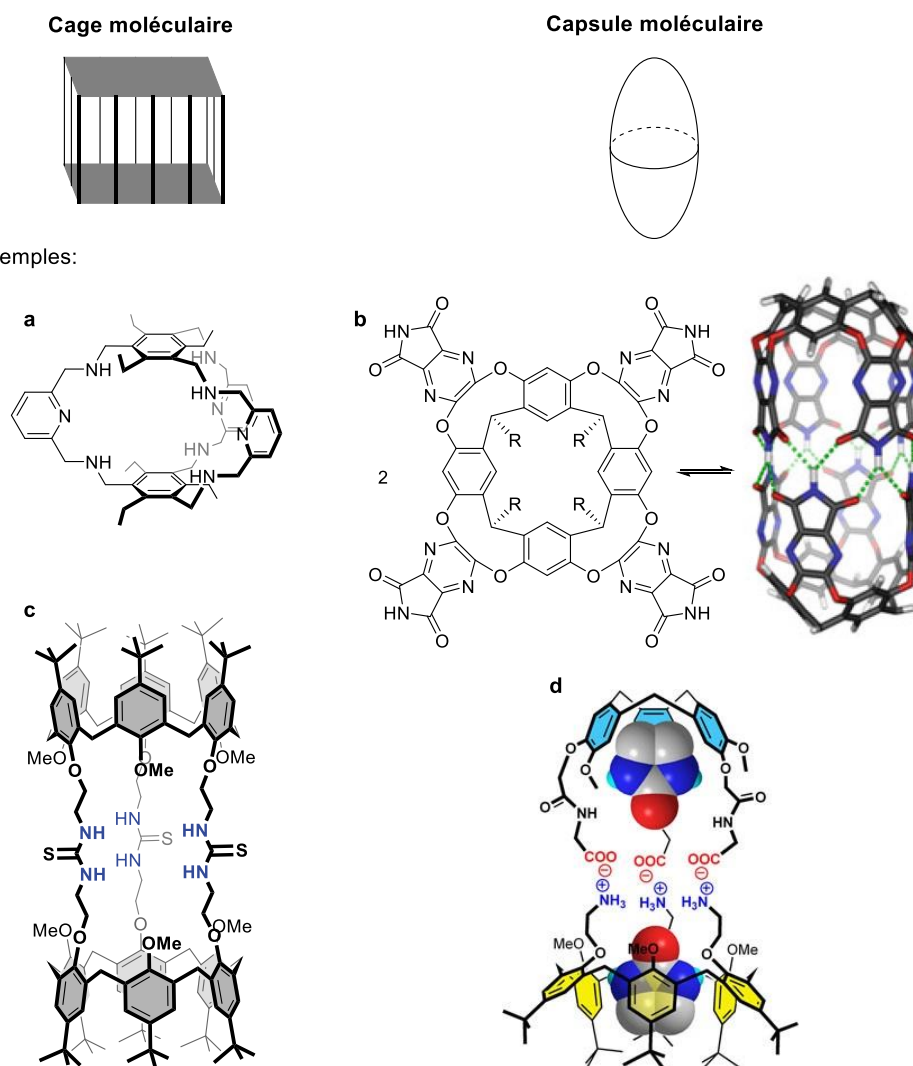


Figure 28. Modèles conceptuels et exemples de cages et capsules moléculaires. (a) Cage de type azacryptant.⁵⁰ (b) Capsule dimérique constituée de deux entités résorcin[4]arène auto-assemblées par liens H.⁵¹ (c) Cage développée au LCO constituées de deux calix[6]arènes pontés par des bras thiourée.⁵² (d) Capsule dimérique développée en collaboration entre le LCO et le laboratoire RMN-HR constituée d'un calix[6]arène et d'un CTV auto-assemblés par interactions ioniques et encapsulant deux molécules d'imidazolidin-2-one.⁵³

La littérature est très vaste autour des boîtes moléculaires mais nous nous focaliserons principalement sur les containers moléculaires dans cette introduction étant donné que les résultats décrits dans ce chapitre ne concernent que cette classe de composé. L'étude des containers moléculaires a rencontré un intérêt grandissant au cours des dernières décennies en raison de leur cavité bien définie créant une « phase interne » pouvant altérer les dynamiques des invités inclus et leur réactivité chimique.

⁵⁰ P. Mateus, R. Delgado, P. Brandão, V. Félix, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8638-8646.

⁵¹ T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *Nature* **1998**, 394, 764-766.

⁵² S. Moerkerke, S. Le Gac, F. Topić, K. Rissanen, I. Jabin, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5315-5322.

⁵³ S. Le Gac, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10721-10730.

B. Carcérands et hémicarcarands : aux origines des containers moléculaires

Les carcérands sont des récepteurs moléculaires piégeant complètement la ou les molécule(s) invitée(s) et ne permettant pas sa ou leur libération sans rompre la structure covalente du carcérand.⁵⁴ Leur nom leur a été donné par analogie avec une prison dont l'invité serait prisonnier (*carcer* signifiant prison en latin). De ce fait, ils répondent parfaitement à la définition de container moléculaire puisque l'emprisonnement des invités les isole également de l'environnement chimique externe. Etant donné que l'échange in-out d'invité n'est pas permis, celui-ci doit déjà être présent au sein du carcérand au cours de l'étape de fermeture de la prison lors de la synthèse. Le complexe carcérand-invité est nommé carcéplexe.

Les premiers carcérands ont été développés par Cram dans les années 1980 à partir de résorcinarènes assemblés de manière covalente (Schéma 15).⁵⁵ Leur caractérisation a permis de les identifier comme étant des carcéplexes dont l'invité est le solvant de synthèse.

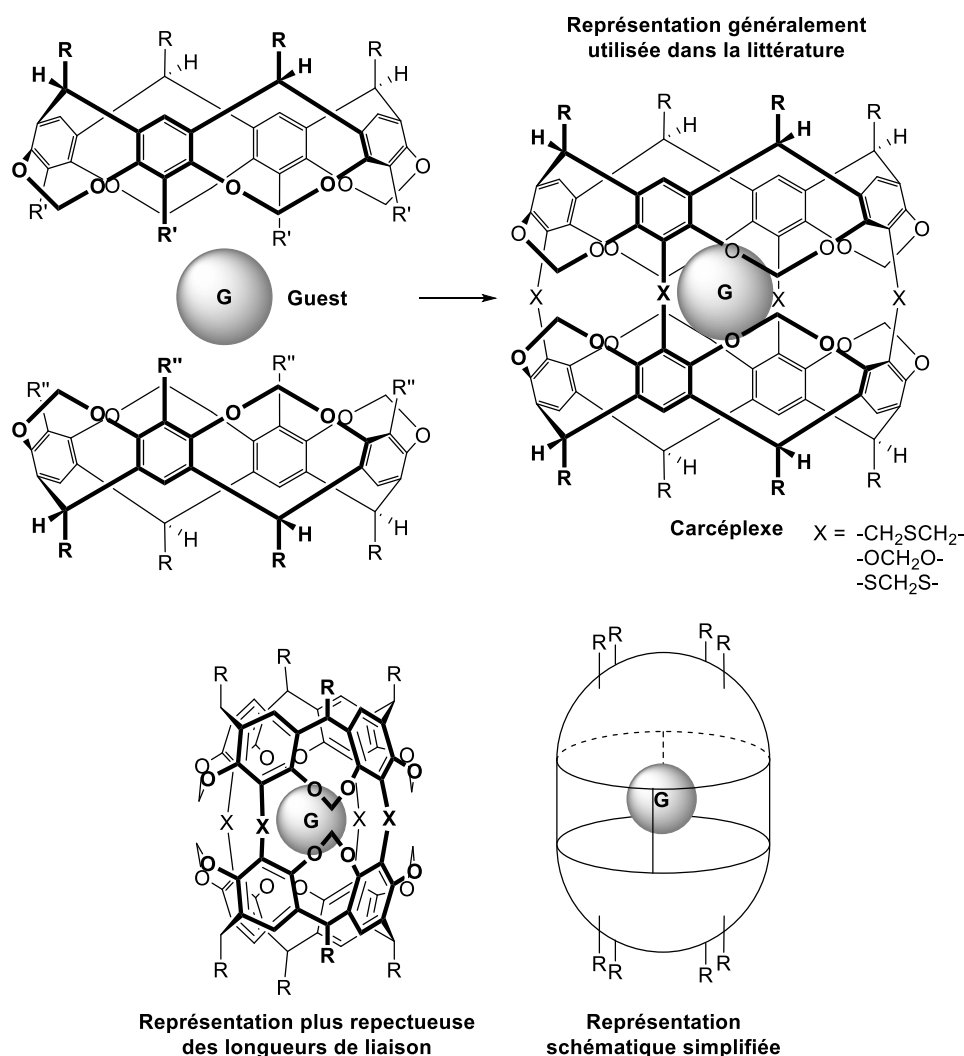


Schéma 15. Synthèse des premiers carcérands sous forme de carcéplexes incluant le solvant de synthèse (G).⁵⁵

⁵⁴ A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931-967.

⁵⁵ D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemejn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *105*, 2575-2576.

Les fullerènes endohédriques tels que le $C_{60}\supset G$ sont également des carcéplexes (Figure 29).⁵⁶ En effet les invités, même aussi petits que l'hélium ou le dihydrogène, qui sont inclus durant la synthèse ne peuvent en sortir.

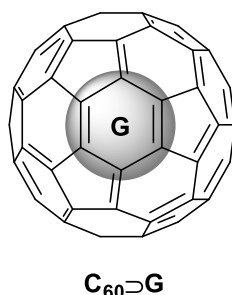


Figure 29. Structure du fullerène endohédrique $C_{60}\supset G$.⁵⁶

Bien que les carcéplexes permettent l'étude des propriétés des invités dans un environnement fermé et isolé chimiquement de l'extérieur, il n'est pas pratique de ne pas pouvoir échanger les invités puisque chaque étude pour un invité différent demande un effort synthétique pour obtenir le carcéplexe correspondant.

Dans le but de répondre à cette problématique, les hémicarcerands et hémicarcéplexes correspondants ont été développés.⁵⁷ Ceux-ci comportent de petites ouvertures dans leur structure permettant l'échange d'invité moyennant un apport d'énergie suffisant pour franchir la barrière d'énergie liée à la complexation et la décomplexation (Figure 30). En effet, les ouvertures sur ce type de composé ne sont pas suffisamment grandes pour laisser un libre passage des invités. Par définition les hémicarcéplexes doivent être cinétiquement stables pour permettre leur synthèse, isolation et caractérisation à température ambiante.

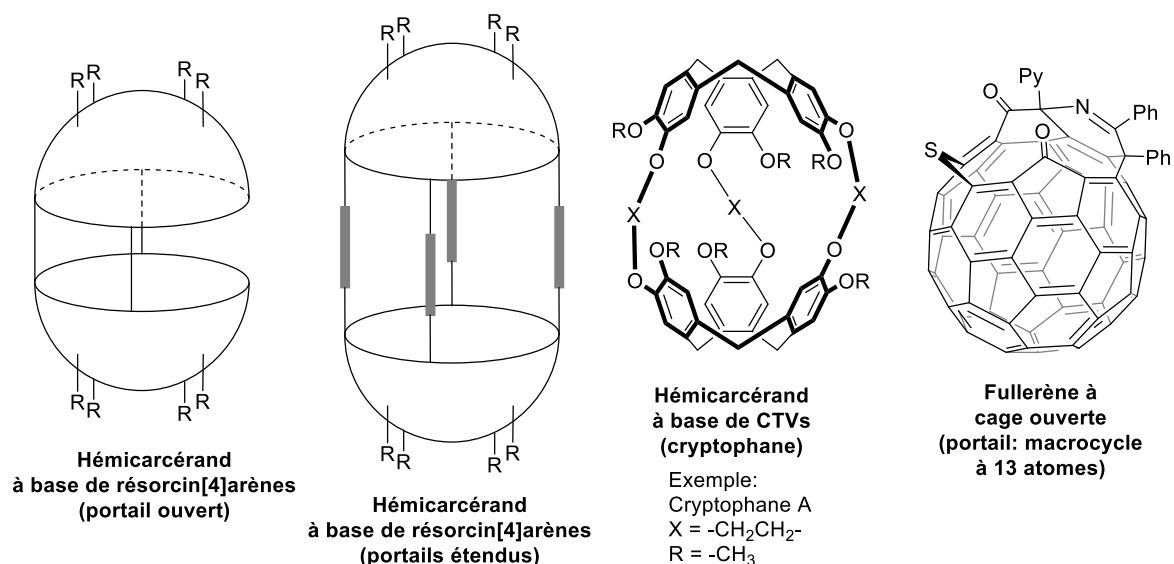


Figure 30. Exemples d'hémicarcerands.

⁵⁶ A. A. Popov, S. Yang, L. Dunsch, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5989-6113.

⁵⁷ R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95-105.

Les premières études ont principalement été réalisées sur des structures proches des carcérands à base de résorcinarènes. La structure des hémicarécérands de ce type repose soit sur l'absence d'un ou deux des quatre bras pontants que l'on retrouve sur les carcérands, soit sur des bras pontants plus longs. Des hémicarécérands à base de calixarènes, cyclodextrines ou CTVs ont aussi été développés.⁵⁴ En particulier, les assemblages covalents de deux unités CTVs sont nommés cryptophanes. Précisons que seuls certains cryptophanes répondent aux critères définissant les hémicarécérands. Notons enfin les développements dans le domaine des fullerènes à cage ouverte qui sont des fullerènes dont la structure a été modifiée pour comporter un macrocycle suffisamment grand pour permettre le passage d'invités.⁵⁸ Ces derniers nécessitent généralement de fortes températures et pressions pour inclure de petits invités tels que le dihydrogène, l'hélium ou l'eau en raison de la taille particulièrement réduite du portail macrocyclique.

Le terme « *constrictive binding* » a été introduit par Cram pour définir la barrière d'énergie de complexation des invités par les hémicarécérands.⁵⁹ L'énergie de liaison intrinsèque (ou *intrinsic binding*) correspond quant à elle à la différence d'énergie libre entre, d'un côté, l'hémicarécérand plus l'invité libre et, de l'autre côté, le carcéplexe (Figure 31).⁶⁰ La barrière d'énergie liée à la libération de l'invité est par conséquent la somme des *intrinsic* et *constrictive binding*.

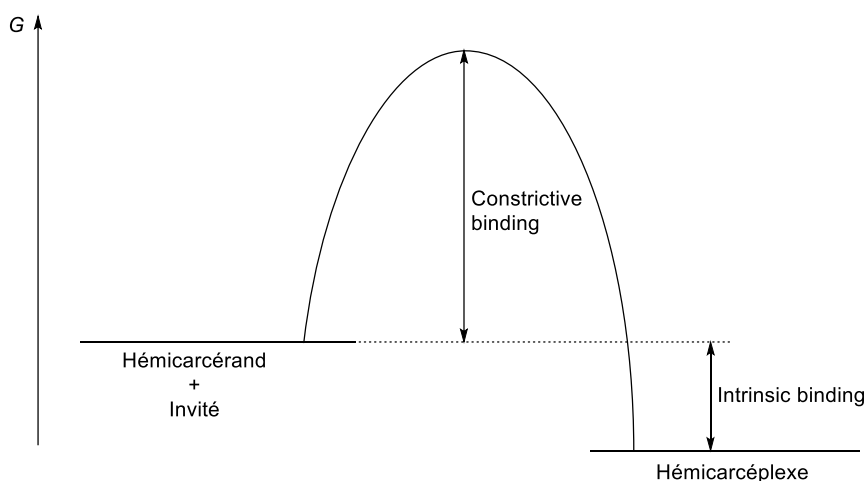


Figure 31. Diagramme d'énergie définissant les termes de *constrictive binding* et *intrinsic binding*.

Une partie de cette *constrictive binding* sert aux réarrangements conformationnels nécessaires pour laisser entrer ou sortir l'invité. On peut distinguer deux modes principaux de réarrangement conformationnel décrits dans la littérature (Schéma 16).^{61,62,63}

- (i) Portes battantes (*french doors* en anglais), qui implique un déplacement du ou des groupe(s) obstruant le(s) portail(s) d'entrée et sortie.
- (ii) Portes coulissantes (*sliding doors* en anglais), qui implique un changement conformationnel majeur agrandissant le(s) portail(s) d'entrée et sortie.

⁵⁸ G. C. Vougioukalakis, M. M. Roubelakis, M. Orfanopoulos, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 817-844.

⁵⁹ D. J. Cram, M. E. Tanner, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7717-7727.

⁶⁰ D. J. Cram, M. T. Blanda, K. Paek, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7765-7773.

⁶¹ K. Nakamura, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1853-1854.

⁶² K. N. Houk, K. Nakamura, C. Sheu, A. E. Keating, *Science* **1996**, *273*, 627-629.

⁶³ K. Hermann, Y. Ruan, A. M. Hardin, C. M. Hadad, J. D. Badjić, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 500-514.

Nous verrons plus loin qu'un troisième mode impliquant une porte pivotante ou tournante (*rotating door* en anglais) a été mis en évidence pour une boîte moléculaire calixarénique, fruit d'une collaboration entre le LCO et le laboratoire RMN-HR (voir Chapitre III.3.A).

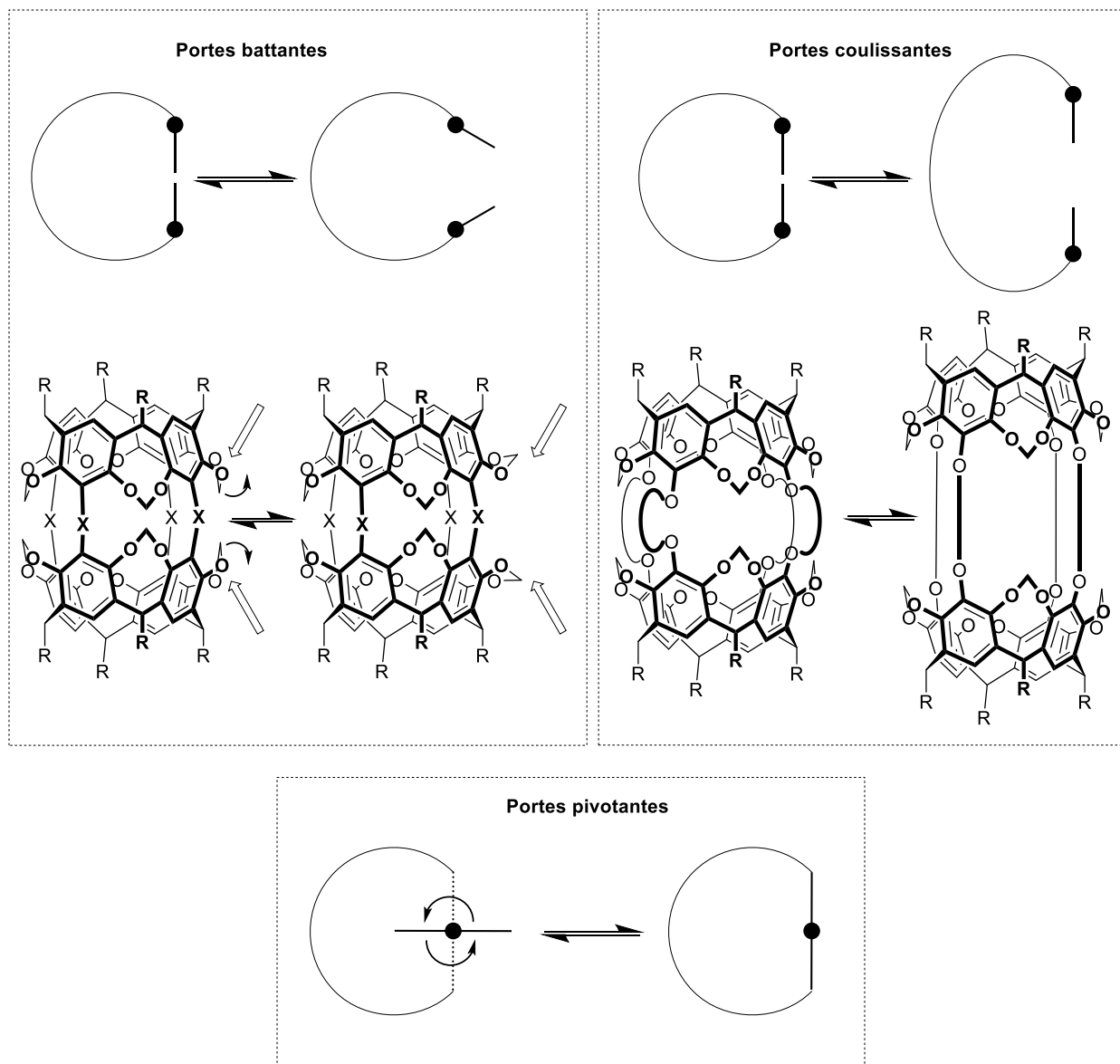


Schéma 16. Haut : Principaux modes de réarrangements conformationnels permettant l'inclusion et la libération d'invité par les hémicarcérands. Bas : Mode de réarrangement conformationnel original permettant l'inclusion et la libération d'invité par des boîtes moléculaires calix[6]aréniques.

C. Capsules organiques auto-assemblées

A la différence des hémicarcérands qui sont des assemblages covalents, les capsules auto-assemblées sont formées par des interactions supramoléculaires faibles en comparaison avec les liens covalents. Ces interactions faibles permettent une ouverture et fermeture peu coûteuse en énergie amenant par conséquent à des cinétiques de complexation et libération d'invités bien plus rapides que dans le cas des hémicarcérands. En effet, les échanges d'invités peuvent se produire à température ambiante en solution.

Les travaux précurseurs sur les capsules organiques auto-assemblées ont été réalisés par Rebek Jr. qui décrit en 1993 une capsule dimérique assemblée telle une balle de tennis à partir d'unités glycolurils (Schéma 17).⁶⁴ Ces travaux ont été suivis par le développement de nombreuses autres capsules réparties principalement entre espèces dimériques, tétramériques ou hexamériques.⁶⁵ Les sous-unités peuvent être constituées notamment de calixarènes⁶⁶ et/ou résorcinarènes.⁶⁷ Il est important de souligner que de telles capsules auto-assemblées n'ont jusqu'à présent pas été observées en l'absence d'invité.⁶⁵ En effet, une cavité vide est un état particulièrement défavorable, ce qui implique que la présence d'un invité est nécessaire pour permettre l'assemblage des diverses parties d'une capsule autour de celui-ci. L'utilisation d'invités de tailles et formes différentes permet de contrôler la formation de capsules différentes (*e.g.* dimérique vs tétramérique) à partir d'une même sous-unité par effet *template*.

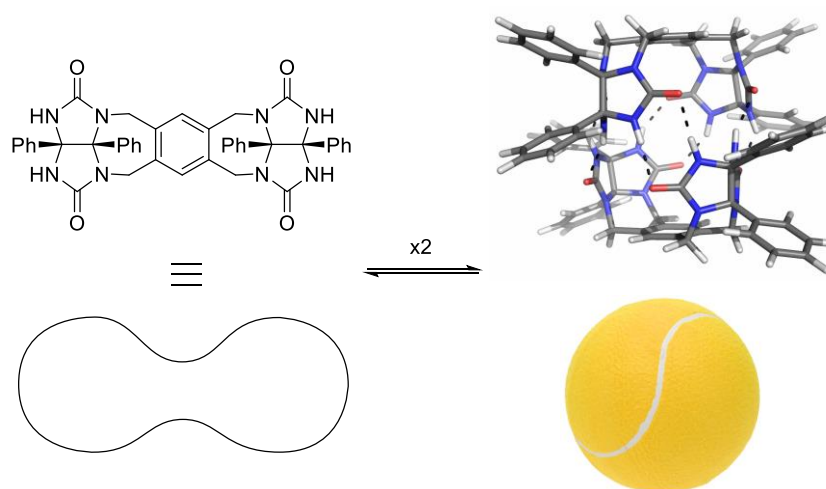


Schéma 17. Auto-assemblage d'unités glycoluril en balle de tennis. Les liens H sont indiqués par des traits pointillés noirs.⁶⁴

La majorité des capsules organiques décrites sont assemblées par liens hydrogène. Certaines sont assemblées par interactions ioniques (*e.g.* Figure 28d). Les travaux de Gibb ont mené au développement de capsules assemblées par effet hydrophobe mais celles-ci sont plus rarement étudiées.⁶⁸ Un tel assemblage par effet hydrophobe repose sur la mise en solution dans l'eau de cavitands dont la surface interne est hydrophobe et d'invités hydrophobes trop grands pour être complètement incorporés dans la cavité d'un unique cavitand. Ainsi ces cavitands s'assemblent autour des invités pour former des capsules dont la cavité totale est suffisamment grande (Schéma 18).

⁶⁴ R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699-1701.

⁶⁵ D. Ajami, L. Liu, J. Rebek Jr., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 490-499.

⁶⁶ J. J. González, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 73-80.

⁶⁷ K. Kobayashi, M. Yamanaka, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 449-466.

⁶⁸ J. H. Jordan, B. C. Gibb, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 547-585.

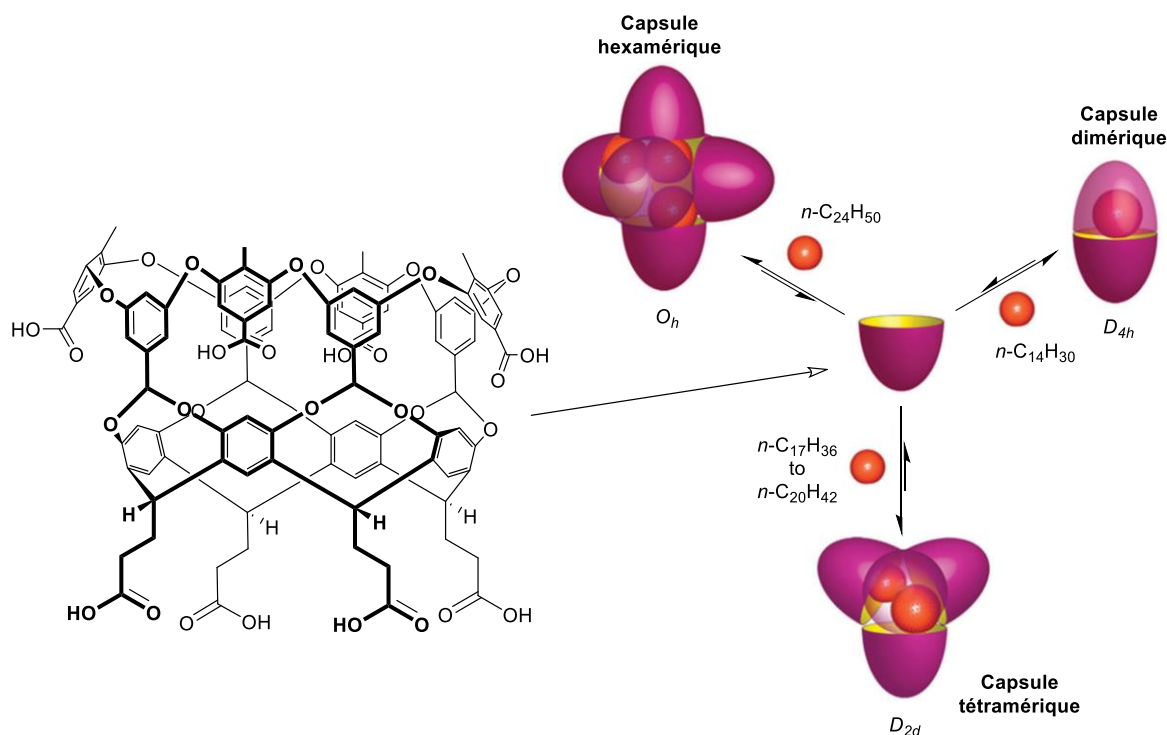


Schéma 18. Exemples de capsule auto-assemblée par effet hydrophobe. La stoechiométrie dépend de la longueur de l'invité.⁶⁸

L'étude des propriétés de complexation de telles capsules organiques a permis d'élucider les taux de remplissage (*packing coefficient* ou *PC* en anglais) idéaux qui, en l'absence d'interaction spécifique entre l'hôte et l'invité, dirigent les phénomènes de complexation. Ces taux de remplissage idéaux dépendent de l'état physique de l'invité. En effet, les solides naturellement plus denses ont un *PC* idéal compris entre 65% et 80%,⁶⁹ environ 55% pour les liquides⁷⁰ et 40% pour les gaz.⁷¹

D. Assemblages métallo-organiques

Les capsules et cages métallo-organiques ainsi que les *metal-organic frameworks* (*MOFs*) sont des auto-assemblages reposant sur la complémentarité géométrique entre ions métalliques et ligands multidentés rigides dont les groupes coordinants sont éloignés.^{72,73} Les capsules et cages métallo-organiques adoptent majoritairement des formes géométriques polyédriques telles des prismes réguliers, solides de Platon (*i.e.* polyèdres réguliers ; *e.g.* tétraèdre, cube, octaèdre) ou solides d'Archimède (*i.e.* polyèdres semi-réguliers ; *e.g.* icosidodécaèdre⁷⁴). Par comparaison avec ces formes géométriques idéales, les ligands occupent la position des arêtes ou faces tandis que les ions métalliques se situent aux sommets ou, en de plus rares occasions, sur les arêtes (Schéma 19). Les *MOFs* sont les équivalents polymériques des capsules ou cages et sont des réseaux comparables aux zéolithes.

⁶⁹ A. Scarso, H. Onagi, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12728-12729.

⁷⁰ S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016-1022.

⁷¹ D. Ajami, J. Rebek Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6059-6061.

⁷² T. K. Ronson, S. Zarra, S. P. Black, J. R. Nitschke, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2476-2490.

⁷³ A. C. Schulze, I. M. Oppel in *Chemistry of Nanocontainers*, (Eds.: M. Albrecht, F. E. Hahn), Springer, Berlin Heidelberg, 2012, pp 79-98.

⁷⁴ D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, H. Yokoyama, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita, *Chem* **2016**, *1*, 91-101.

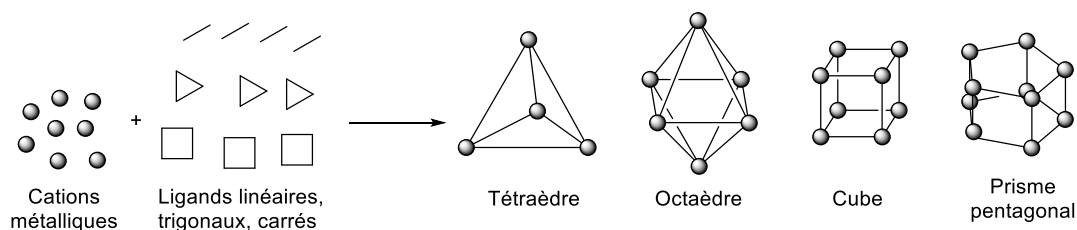


Schéma 19. Exemples de polyèdres formés par assemblages métal-organiques.

La majorité des assemblages métal-organiques discrets décrits dans la littérature comportent des espaces ouverts entre les ligands et sont donc nommés cages par analogie avec les espaces présents entre les barreaux d'une cage macroscopique. La formation de containers moléculaires nécessitera donc l'utilisation de ligands larges (*e.g.* dérivés de pyrène) ou décorés de groupements latéraux pour combler ces ouvertures et ainsi isoler les invités de l'environnement externe (Schéma 20).^{75,76}

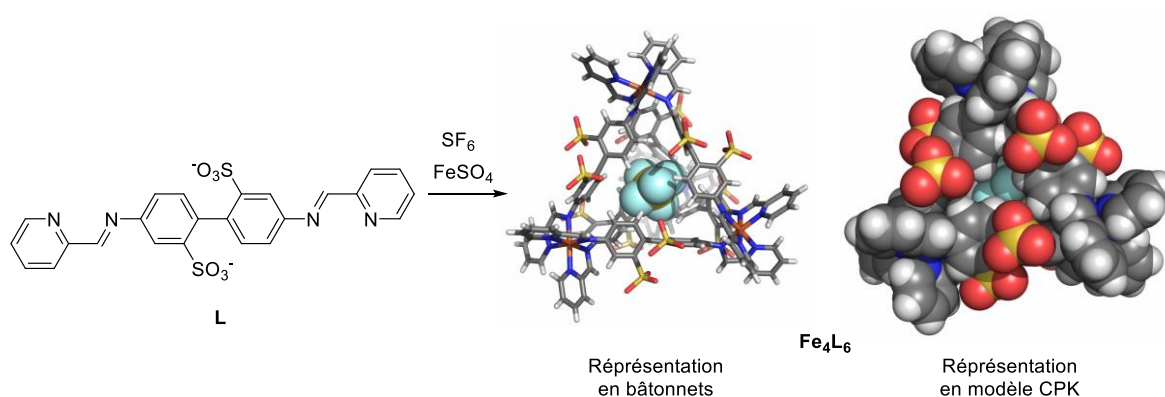


Schéma 20. Formation du complexe d'inclusion d'un container métal-organique $\text{Fe}_4\text{L}_6 \supset \text{SF}_6$. Les différentes représentations tridimensionnelles montrent que les ouvertures sur les faces du tétraèdre sont comblées par le volume de van der Waals des ligands qui forment les arêtes.

La reconnaissance d'invité pour de tels assemblages métal-organiques est principalement dirigée par :

- (i) la complémentarité du volume et de la géométrie de l'invité avec la cavité ;
- (ii) les interactions ioniques avec les cations métalliques et éventuels groupements anioniques (*e.g.* sulfonate) répartis autour de la structure ;
- (iii) les interactions π avec les cycles aromatiques qui sont les principaux constituants des ligands.

⁷⁵ P. Mal, D. Schultz, K. Beyeh, K. Rissanen, J. R. Nitschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8297-8301.

⁷⁶ I. A. Riddell, M. M. J. Smulders, J. K. Clegg, J. R. Nitschke, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 457-459.

E. Applications des containers moléculaires

Les containers moléculaires peuvent trouver des applications dans la reconnaissance, la détection, la séparation, le stockage et la stabilisation d'espèces chimiques en sus de la catalyse de réaction au sein de leur cavité.⁷⁷ Ces différentes applications sont aussi accessibles à d'autres types de récepteurs moléculaires mais les applications de stockage et de stabilisation sont magnifiées par l'isolation complète des invités face à l'environnement chimique externe. D'un point de vue plus fondamental, l'isolation des invités permet également l'étude de leurs propriétés dans la « phase interne » des containers. Des exemples d'applications sont décrits ci-dessous.

Un hémicarcérand capable de complexer, stocker, relâcher et échanger des invités gazeux a été décrit par Rudkevich (Figure 32).⁷⁸

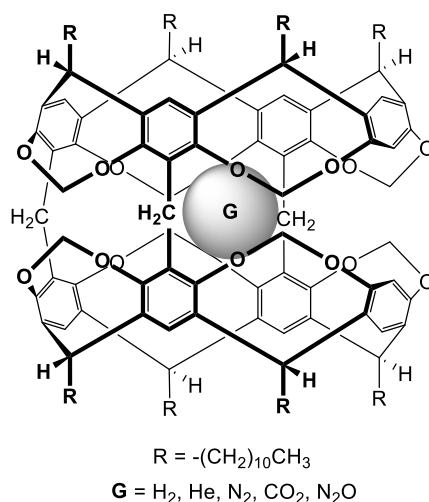


Figure 32. Structure d'un hémicarcérand pouvant complexer et stocker des gaz.

La capsule métallo-organique Fe_4L_6 citée plus haut (Schéma 20) peut complexer et stabiliser le phosphore blanc pyrophorique pendant plusieurs mois à l'état solide et en solution jusqu'à procéder à la libération du phosphore blanc par échange d'invité ou par désassemblage de la capsule.⁷⁹

Des capsules similaires de type M_4L_6 ont été utilisées dans le domaine de la catalyse. Par exemple, l'une permet d'accélérer l'hydrolyse d'un pesticide organophosphoré (Schéma 21).⁸⁰ Une autre permet d'améliorer le pouvoir catalytique d'un complexe d'or envers l'hydroalkoxylation d'allènes,⁸¹ ou d'améliorer la sélectivité d'un catalyseur à base de rhodium envers les substrats suffisamment petits pour entrer dans la cavité de la capsule (Schéma 22).⁸²

⁷⁷ *The Encapsulation Phenomenon*, (Eds.: Y. Voloshin, I. Belaya, R. Krämer), Springer, Switzerland, 2016.

⁷⁸ A. V. Leontiev, D. M. Rudkevich, *Chem. Commun.* **2004**, 1468-1469.

⁷⁹ P. Mal, B. Breiner, K. Rissanen and J. R. Nitschke, *Science* **2009**, 324, 1697-1699.

⁸⁰ J. L. Bolliger, A. M. Belenguer, J. R. Nitschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7958-7962.

⁸¹ Z. J. Wang, C. J. Brown, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7358-7360.

⁸² D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2746-2747.

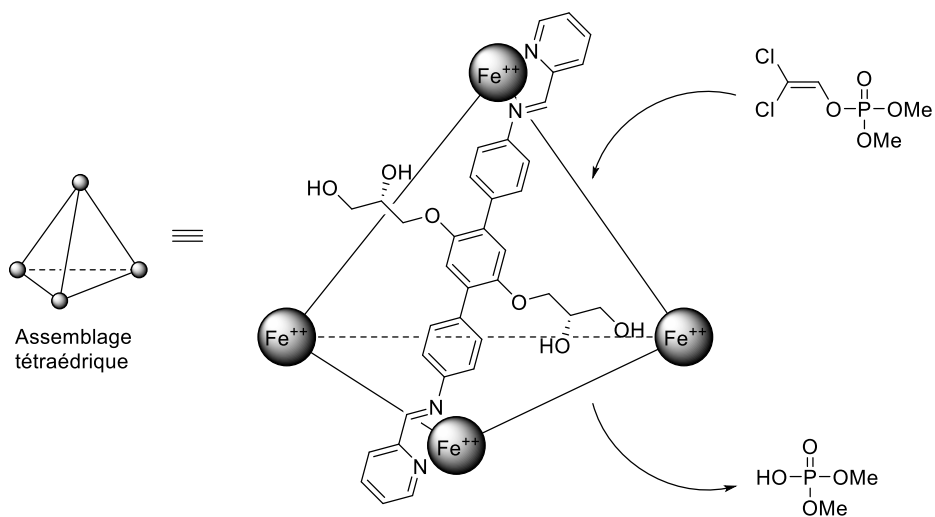


Schéma 21. Hydrolyse d'un organophosphoré catalysée par une capsule métallo-organique.

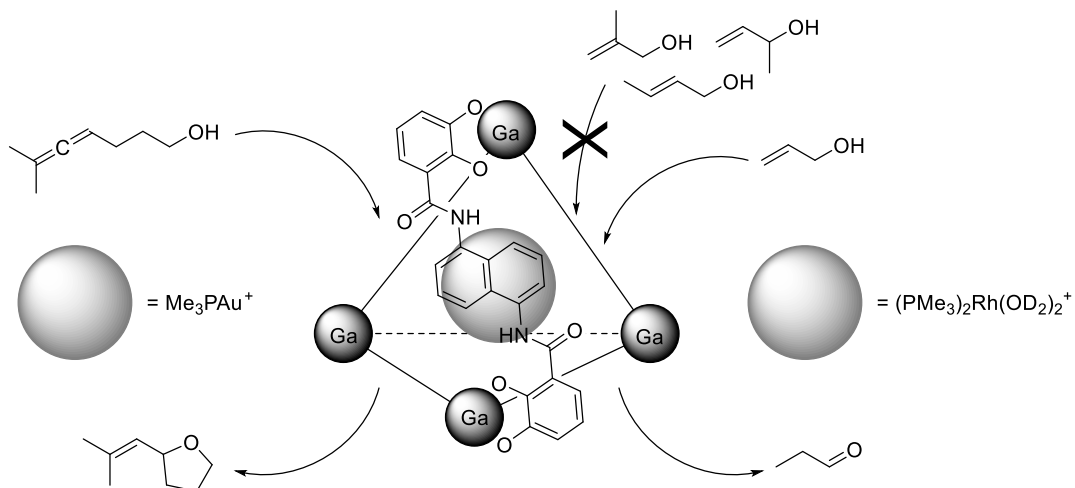


Schéma 22. Amélioration des propriétés catalytiques de complexes métalliques inclus dans une capsule métallo-organique. Gauche : accélération de l'hydroalkoxylation d'un allène. Droite : gain de sélectivité pour l'isomérisation d'alcools allyliques envers les petits substrats.

2. Boite moléculaire calix[4]arénique

Nous avons vu précédemment que la carbamatation « all-but-one » menait à une faible proportion de **X₄Bac₄-1,3-alterné** en plus du produit attendu **X₄HBac₃-cône** (cf. Chapitre II.2.C, Schéma 6 ou Schéma 23 ci-dessous). La structure du **X₄Bac₄-1,3-alterné** comportant huit groupes *t*Bu fortement encombrants autour d'une cavité polyaromatique en font une boite moléculaire covalente fermée et, par conséquent, un container moléculaire. Des études préliminaires par spectroscopie de RMN en solution dans le CDCl₃ ont révélé que cette boite moléculaire est capable d'inclure de l'eau au sein de sa cavité polyaromatique (signal de l'eau déplacé vers les champs forts, voir Figure 33). Il nous a donc semblé intéressant d'optimiser la synthèse de ce composé qui méritait une étude approfondie.

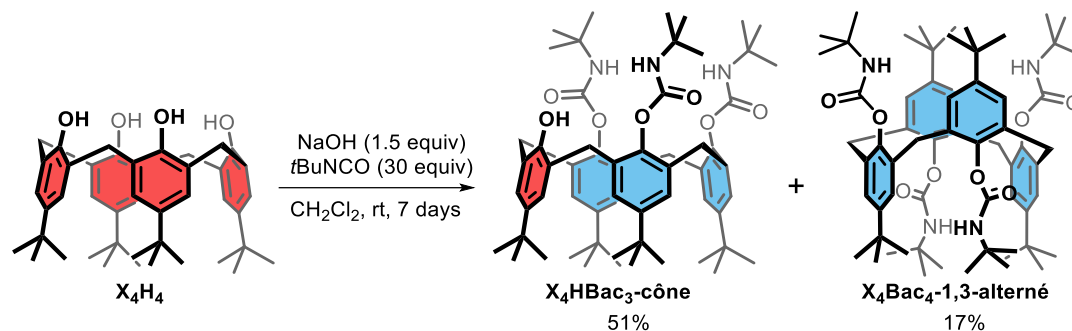


Schéma 23. Première voie de synthèse du **X₄Bac₄-1,3-alterné** par carbamatation du **X₄H₄**.

A. Optimisation de la synthèse du **X₄Bac₄-1,3-alterné**

Les différents chemins réactionnels de carbamatation du **X₄H₄** par le *t*BuNCO sont représentés sur le Schéma 24. L'existence de ces différents chemins est lié à l'impossibilité d'inversion conformationnelle des unités carbamatées (par contraste avec les unités phénoliques). Nous pouvons donc affirmer que le **X₄HBac₃-cône**, produit obtenu majoritairement dans les essais de carbamatation précédents, n'est pas l'intermédiaire réactionnel direct du **X₄Bac₄-1,3-alterné**. En effet, seul l'atropoisomère tri-carbamaté **X₄HBac₃-cône-partiel A** possède un arrangement spatial apte à mener à la formation du **X₄Bac₄-1,3-alterné** désiré. Ce dernier a pourtant été accumulé très lentement au cours de la réaction. Il convenait dès lors de déterminer si le **X₄Bac₄-1,3-alterné** pouvait être formé indirectement à partir du **X₄HBac₃-cône** suite à une réaction d'élimination le faisant revenir au stade **X₄H₂Bac₂-1,3 (cône)**, voire **X₄H₃Bac** ou **X₄H₄**, pouvant ensuite mener au produit désiré. En effet, si cette voie indirecte n'était pas possible, il nous faudrait trouver des conditions limitant la formation du **X₄HBac₃-cône**.

Nous avons par conséquent testé la possibilité de former du **X₄Bac₄-1,3-alterné** à partir du **X₄HBac₃-cône** en plaçant un échantillon pur de ce dernier dans les conditions de réaction usuelles (*i.e.* 1,6 equiv NaOH, 10 equiv *t*BuNCO, CH₂Cl₂, rt). Après plusieurs jours de réactions, la formation d'une faible quantité de **X₄Bac₄-1,3-alterné** ainsi que de **X₄H₄** a pu être observée par TLC et spectroscopie de RMN confirmant qu'il s'agit bien d'équilibres dynamiques entre les différentes espèces carbamatées (Figure 33).

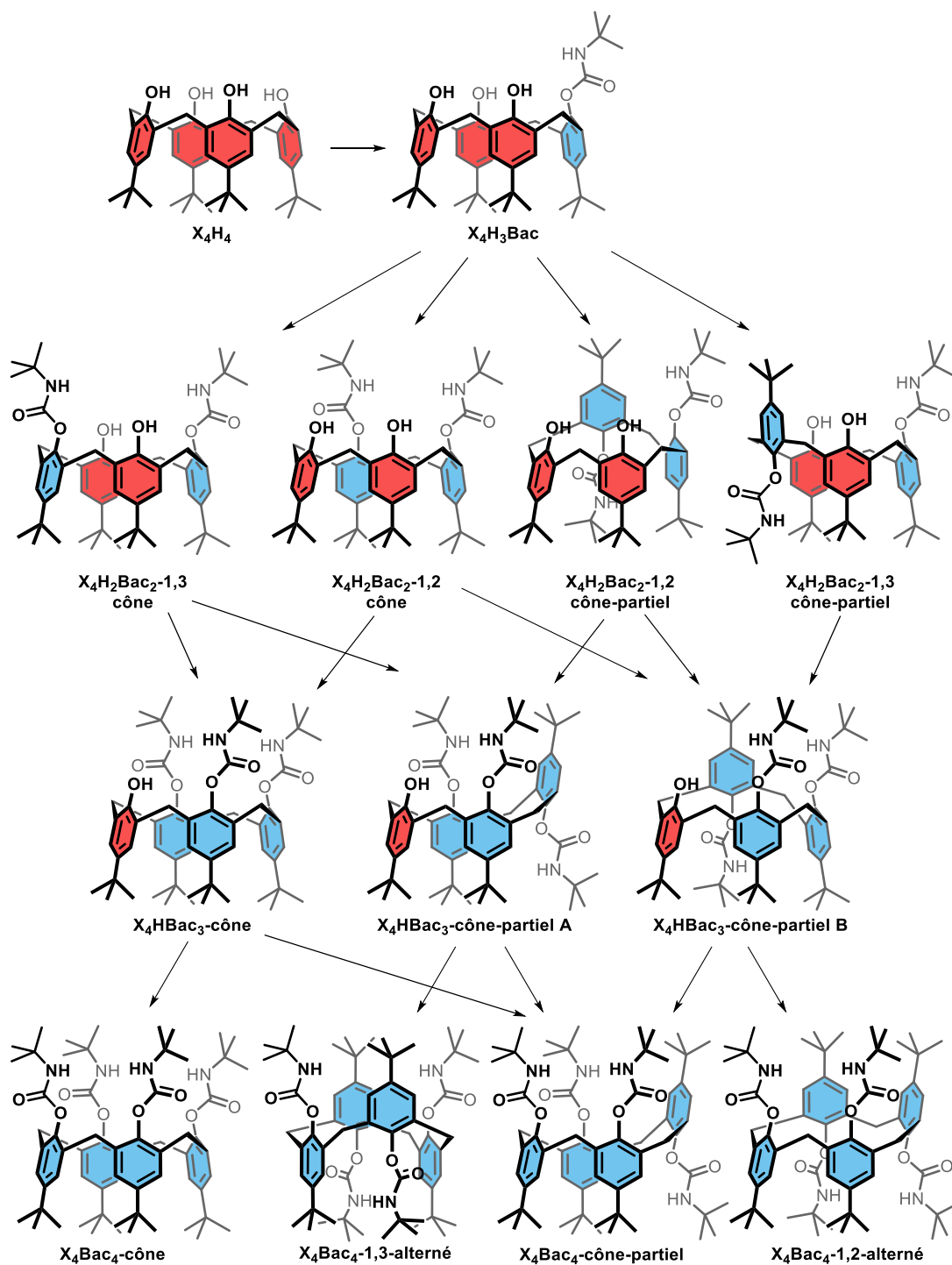


Schéma 24. Voies possibles de carbamatation du X_4H_4 par $tBuNCO$. Les produits chiraux (*i.e.* $X_4H_2Bac_2-1,2$ -cône-partiel et X_4HBac_3 -cône-partiel B) ne sont représentés que par un seul de leurs énantiomères respectifs choisi arbitrairement. L'inversion des unités phénoliques peut mener à différentes conformations remarquables qui ne sont pas présentées par souci de clarté.

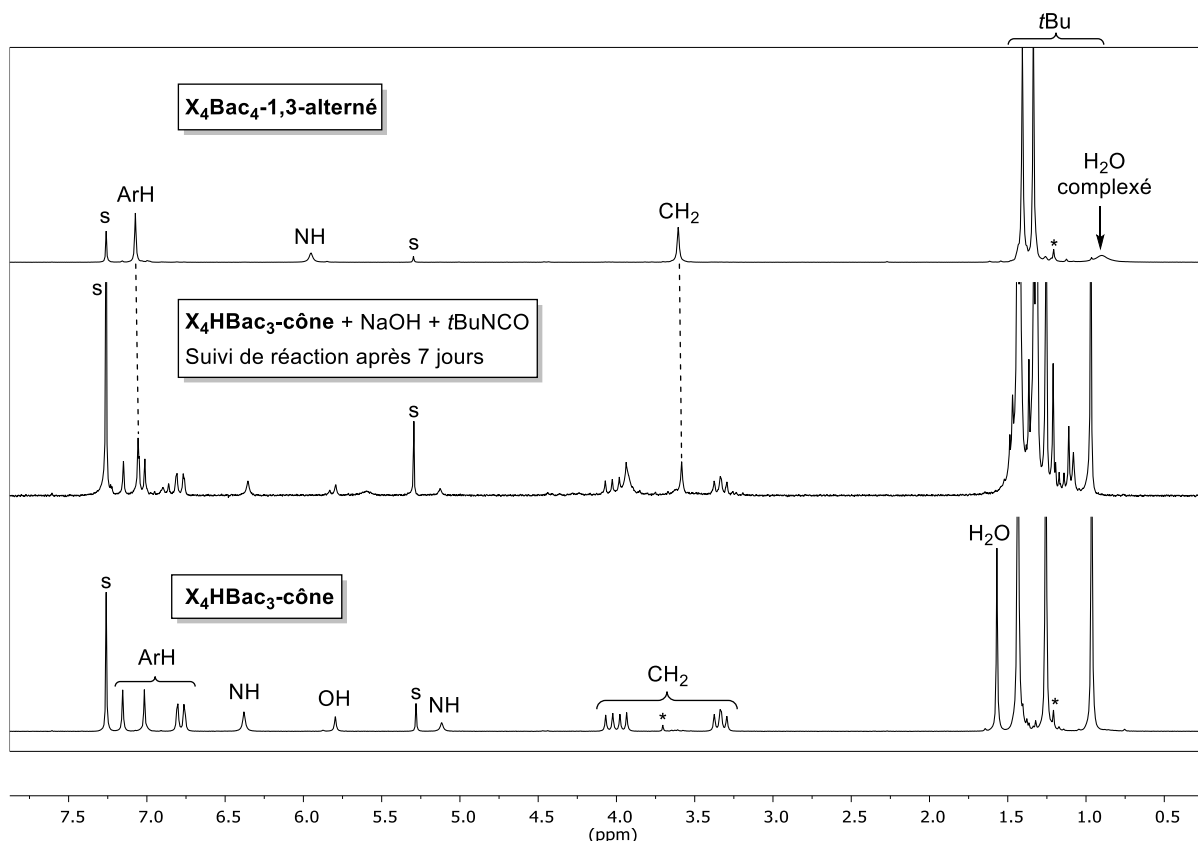


Figure 33. Suivi de réaction par RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) du $\text{X}_4\text{HBac}_3\text{-c\^one}$ en présence de $t\text{BuNCO}$ et d'une base dans CH_2Cl_2 et comparaison avec des échantillons de référence des calixarènes $\text{X}_4\text{HBac}_3\text{-c\^one}$ et $\text{X}_4\text{Bac}_4\text{-1,3-alterné}$. s : solvants résiduels. * impuretés mineures.

Il nous restait donc à trouver des conditions pouvant mener préférentiellement au $\text{X}_4\text{Bac}_4\text{-1,3-alterné}$ désiré. Ceci ne semble cependant pas évident de prime abord si on considère les stabilités relatives des différents atropoisomères de X_4Bac_4 . En effet, König a montré pour les premiers calixarènes-carbamates que l'atropoisomère cône du $p\text{-}t\text{Bu-calix[4]arène-t\grave{e}tra-n\text{-}butylaminocarbonyle$ est formé préférentiellement face aux autres atropoisomères par réaction du X_4H_4 avec le $n\text{BuNCO}$.⁸³ Des calculs de mécanique moléculaire effectués sur les atropoisomères de $p\text{-}t\text{Bu-calix[4]arène-t\grave{e}tra-m\grave{e}thylaminocarbonyle$ ont permis d'expliquer cette sélectivité d'un point de vue thermodynamique étant donné que l'atropoisomère cône est le plus stable tandis que le 1,3-alterné est le moins stable (Figure 34). Les calculs ont été effectués sur les structures méthylées et non butylées pour réduire le temps de calcul. Pour la suite de la discussion, nous ferons l'hypothèse que ces stabilités relatives peuvent être extrapolées aux atropoisomères de X_4Bac_4 étudiés ici. Suivant cette hypothèse, le composé désiré $\text{X}_4\text{Bac}_4\text{-1,3-alterné}$ serait le moins stable des produits de per-carbamatisation. Nous observons toutefois son accumulation lente dans les conditions de réaction.

Ce phénomène, incohérent avec les stabilités relatives attendues des atropoisomères, peut être expliqué en tenant compte de la protection des NH intra-cavitaires qui est présenté plus bas (*cf.* Chapitre III.2.B). En effet, nous avons remarqué que les NH du $\text{X}_4\text{Bac}_4\text{-1,3-alterné}$ sont protégés et ne peuvent pas subir d'échange de proton. Par conséquent, il est raisonnable de penser qu'ils sont également protégés face à une déprotonation en milieu basique ce qui limite la réaction d'élimination

⁸³ B. König, T. Fricke, I. Dix, P. G. Jones, I. Thondorf, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 2315-2320.

et crée ainsi un piège cinétique pour ce composé qui mène à son accumulation dans le milieu (Figure 35).

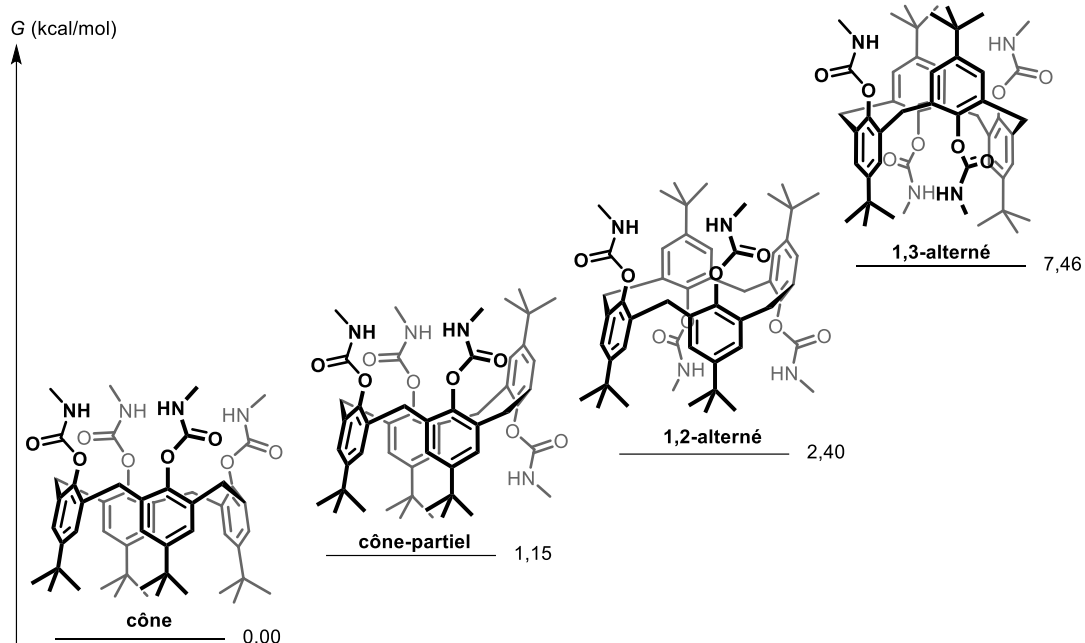


Figure 34. Stabilités relatives des atropoisomères de *p*-*t*Bu-calix[4]arène-tétra-méthylaminocarbonyle calculées par mécanique moléculaire.⁸³

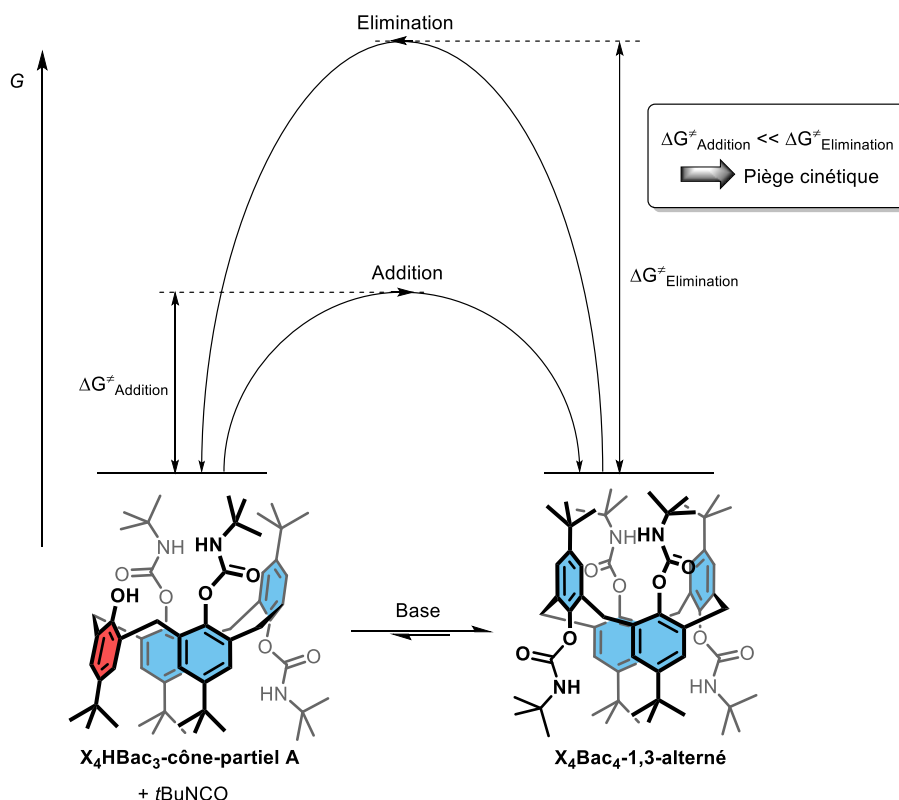


Figure 35. Diagramme d'énergie décrivant le piège cinétique permettant l'accumulation du X_4Bac_4 -1,3-alterné. Les énergies relatives des réactifs et produits ne sont pas connues et ont été placées arbitrairement au même niveau. Les chemins réactionnels sont simplifiés car ils ne tiennent pas compte des intermédiaires anioniques attendus dans les conditions de réaction.

En prenant ce piège cinétique en compte, il devient évident que l'optimisation va passer par la recherche de conditions favorisant la formation du produit désiré tout en conservant le piège cinétique. Nous avons par conséquent procédé à un screening de conditions en variant la nature de la base, le solvant, la température, les concentrations et la présence d'eau (Tableau 3). Il en a découlé que les solvants polaires (*i.e.* acétone, acétonitrile, DMF, THF) ainsi que la présence d'un excédant d'eau ne sont pas favorables à la formation des produits carbamatés. Les premières étapes liées à la consommation du X_4H_4 et du X_4H_3Bac étant les plus lentes, nous avons utilisé des conditions concentrées (le $tBuNCO$ étant un co-solvant) à haute température et pression dans le CH_2Cl_2 en présence de quantités catalytiques de KOH qui permettent d'accéder plus rapidement au X_4HBac_3 -cône (*i.e.* composé très majoritaire observé par suivi RMN après une journée). Le X_4Bac_4 -1,3-alterné n'est cependant pas accumulé lorsque la réaction est poursuivie à haute température, en accord avec l'hypothèse d'un piège cinétique (Figure 35). Nous avons donc poursuivi la réaction à température ambiante jusqu'à ce que le X_4Bac_4 -1,3-alterné devienne le produit majoritaire après quelques jours d'agitation en solution. Nous avons ainsi pu isoler le X_4Bac_4 -1,3-alterné avec 60% de rendement après purification par chromatographie flash (Schéma 25), ce qui est une nette amélioration par rapport aux 17% de rendement obtenus précédemment. Notons que pour accélérer davantage les réactions, nous avons concentré le milieu réactionnel par évaporation d'une partie du dichlorométhane (celui-ci étant plus volatil que le $tBuNCO$) après l'étape à haute température.

Remarquons finalement que le $tBuNCO$ étant ici un co-solvant, il ne s'agit pas des conditions apolaires et diluées propres à la carbamatation « all-but-one ». Il convient donc de ne pas comparer ce résultat avec les attentes d'itérosélectivité propres à la carbamatation « all-but-one ».

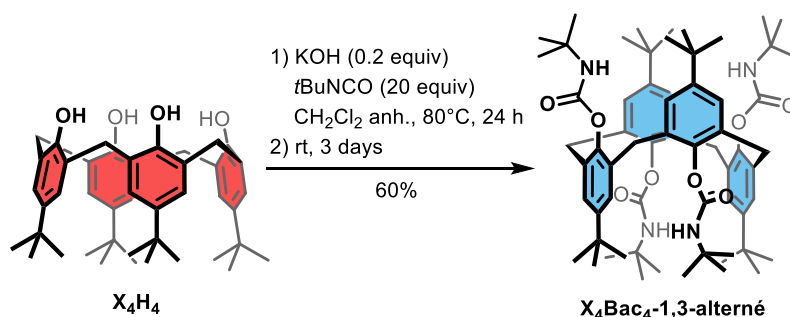


Schéma 25. Synthèse optimisée du X_4Bac_4 -1,3-alterné.

La synthèse du X_4Bac_4 -1,3-alterné ayant été optimisée avec succès, nous avons poursuivi par l'étude des propriétés hôte-invité de cette boîte moléculaire calix[4]arénique.

Tableau 3. Conditions testées pour optimiser la synthèse du **X₄Bac₄-1,3-alterné**.

Solvant	Base	Base equiv	Température	tBuNCO equiv	Produit calixarénique majoritaire
Acétone	Cs ₂ CO ₃	5,0	Reflux	20	X₄H₄ de départ
MeCN	Cs ₂ CO ₃	5,0	Reflux	20	X₄H₄ de départ
DMF anh.	KOH	0,1	100°C	20	X₄H₄ de départ
DMF anh.	NaOH	1,5	rt	20	X₄H₄ de départ
DMF anh.	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	2,0	rt	20	X₄H₄ de départ
DMF ^[a]	NaOH	1,5	rt	20	X₄H₄ de départ
THF anh.	KOH	0,1	Reflux	20	X₄H₄ de départ
Toluène	K ₂ CO ₃	5	80°C	12	X₄H₄ de départ
Toluène	K ₂ CO ₃	5	70°C	72	X₄H₃Bac
Toluène	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	2	60°C	40	X₄H₄ de départ
CHCl ₃	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	2	50°C	40	X₄H₄ de départ
CH ₂ Cl ₂	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	2	rt	10	X₄H₄ de départ
CH ₂ Cl ₂	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	2	rt	20	X₄H₄ de départ
CH ₂ Cl ₂	Na ₂ CO ₃	5,0	rt	40	X₄H₄ de départ
CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	5,0	rt	20	X₄H₃Bac
CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	1,0	rt	20	X₄H₃Bac
CH ₂ Cl ₂ ^[b]	Cs ₂ CO ₃	1,0	rt	20	X₄H₄ de départ
CH ₂ Cl ₂	NMe ₄ ⁺ OH ⁻	1,3	rt	20	X₄HBac₃-cône
CH ₂ Cl ₂	NaOH	1,1	rt	12	X₄HBac₃-cône
CH ₂ Cl ₂	NaOH	1,0	rt	20	X₄HBac₃-cône
CH ₂ Cl ₂	NaOH	1,1	rt	60	X₄HBac₃-cône
CH ₂ Cl ₂	NaOH	1,5	rt	20	X₄HBac₃-cône
CH ₂ Cl ₂ ^[b]	NaOH	1,6	rt	20	X₄HBac₃-cône
CH ₂ Cl ₂ anh.	NaOH	0,2	80°C	20	Divers atropoisomères de X₄Bac₄
CH ₂ Cl ₂ anh.	KOH	1,5	60°C	20	X₄HBac₃-cône
CH ₂ Cl ₂ anh.	KOH	0,2	80°C	20	X₄HBac₃-cône
CH ₂ Cl ₂ anh.	KOH	0,2	80°C → rt	20	X₄Bac₄-1,3-alterné ^[c]

Les conditions ne sont pas données dans l'ordre chronologique et certaines ont été testées par souci de comparaison. Les réactions ont été suivies par TLC, ESI-MS et/ou RMN ¹H sur plusieurs jours jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évolution notable. Les réactions impliquant un solvant anhydre ont été réalisées sous atmosphère inerte. ^[a] 10 equiv d'eau ont été ajoutés. ^[b] De l'eau a été ajoutée comme co-solvant. ^[c] Le **X₄Bac₄-1,3-alterné** a été accumulé lentement à rt.

B. Etude des propriétés du **X₄Bac₄-1,3-alterné**

Les études hôte–invité à l'état solide par diffraction de rayons X (XRD) et en solution par spectroscopie de RMN ont fait l'objet d'une publication qui est présentée ci-dessous.⁸⁴ Les parties de l'Electronic Supplementary Information utiles à l'interprétation et la discussion des résultats sont repris à la suite de l'article. Les considérations synthétiques ayant été abordées ci-dessus, elles ne seront pas représentées en détail.

⁸⁴ R. Lavendomme, L. Marcéls, J. Wouters, M. Luhmer, I. Jabin, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14109-14112.

A nano-sized container for specific encapsulation of isolated water molecules

Roy Lavendomme,^{a,b} Lionel Marcélis,^b Johan Wouters,^c Michel Luhmer,^{b,*} and Ivan Jabin^{a,*}

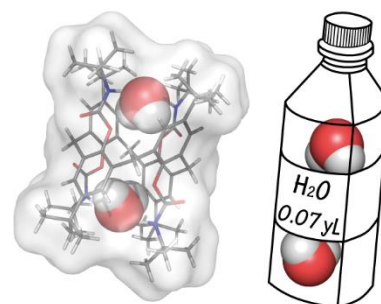
Chemical Communications **2016**, *52*, 14109-14112.

^a Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium. E-mail: ijabin@ulb.ac.be

^b Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/08, B-1050 Brussels, Belgium.

^c Département de Chimie, Université de Namur (UNamur), Rue de Bruxelles 61, B5-5000 Namur, Belgium.

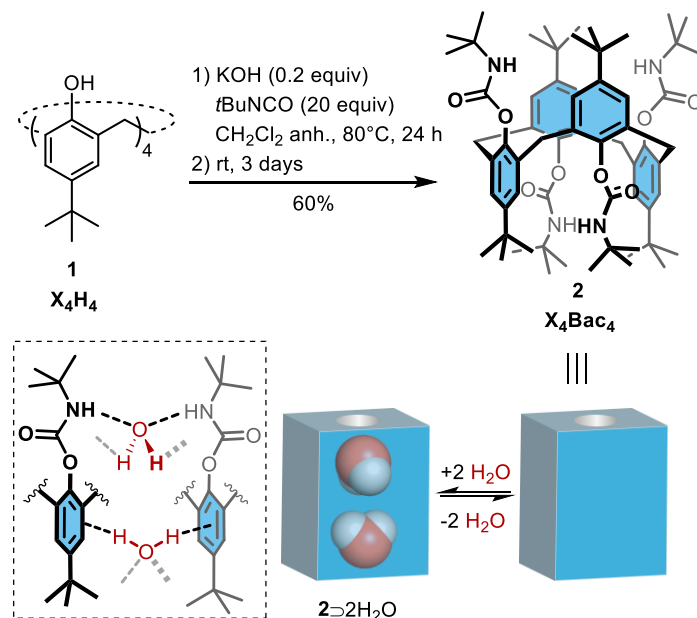
Abstract: A calix[4]arene-based molecular box was synthesized. Its properties were characterized through XRD and extensive NMR studies. This receptor is able to encapsulate specifically two isolated water molecules in both non-protic and protic solvents. This is a consequence of high size, geometric and electronic complementarity between the host and the water molecules.



The development of molecular devices able to bind a specific molecule or ion is an important field of research in supramolecular chemistry.¹ Such receptors are applied in various fields among which the sensing of chemical species,^{2,3} catalysis,^{2,4} drug delivery⁵ or separation science.^{2,6} However, selective recognition of a specific guest is particularly challenging. In general, this can be achieved by designing a receptor that displays a high degree of size, shape and electronic complementarity with its guest. Obviously, modeling a very small binding site is an effective way to reach specificity toward very small guests. According to this strategy, receptors that specifically bind a fluoride anion,⁷ a lithium cation,⁸ water⁹ or dihydrogen¹⁰ have been reported. Open-cage fullerenes are particularly efficient size-selective receptors due to their narrow macrocyclic entrance in combination with a small and well-defined cavity. However, these fullerene-based receptors usually lack specific interactions to achieve further discrimination between small guests.^{10a,c} In this context, we have recently reported calix[6]arene-based molecular boxes that are able to complex medium-sized guests such as CH₂Cl₂ or SF₆ either in solution or in the solid state.¹¹ The remarkable properties of these molecular boxes are due to the 1,3,5-alternate conformation adopted by the calix[6]arene and the presence of bulky groups on the phenolic positions delimiting an internal cavity of *ca.* 145 Å³. Examples of such purely organic and non-self-assembled enclosed molecular boxes are rare in the literature.¹² With the aim of designing receptors that could specifically bind smaller species, we were interested in developing related molecular boxes on the basis of the calix[4]arene skeleton.¹³ We herein describe the synthesis of a new 1,3-alternate-calix[4]arene receptor and its specific complexation of water.

The targeted compound, **2**, is a *p-tert*-butylcalix[4]arene bearing four *N-tert*-butylcarbamate groups on the phenolic positions. It comprises a total of eight bulky *t*Bu groups that obstruct the entrance of the molecular box and four carbamate functional groups that might act as H-bond donors and/or acceptors. To obtain this compound, reaction of *p-tert*-butylcalix[4]arene **1** with *tert*-butyl isocyanate (*t*BuNCO) was investigated under various conditions. The influence of the solvent, the nature of the base, the amount of *t*BuNCO and of the temperature was evaluated.[‡] Most of the tested conditions

led to either the retrieval of the starting calixarene **1** or to mixtures of partially carbamated intermediates (mainly the mono- or tri-carbamated products) with only traces of the per-carbamated compound **2**. Best results were obtained with KOH in CH₂Cl₂ in presence of a large excess of *t*BuNCO and optimization of the reaction conditions allowed the synthesis of **2** in 60% yield after flash chromatography purification (Scheme 1).[‡]



Scheme 1. Synthesis of the per-carbamated calix[4]arene **2**. Inset: representation of its binding mode with water.

Single crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by slow evaporation at room temperature of a solution of **2** in CH₂Cl₂/CH₃CN. The crystal structure, determined at low temperature (145 K), showed that **2** corresponds to the 1,3-alternate atropisomer and revealed the encapsulation of two water molecules (Figures 1a,b). The distance between the water oxygen atom and the proximal nitrogen atoms of **2** is 3.0 Å, suggesting that each pair of facing carbamate groups acts like a pincer with two NH...O hydrogen bonds holding a water molecule. Besides, the X-Ray structure also suggests that each water molecule is involved in two OH-π bonds with the proximal aromatic units (about 3.5 Å between the O atom and the centroid of the aromatic rings). In other words, both water molecules are recognized through a complementary DAAD-ADDA H-bonding array (Scheme 1). Using the PLATON software and a small probe radius,¹⁴ an upper bound for the inner volume of the empty receptor was estimated to be about 65 Å³ (0.07 yL).[‡] Accordingly, the hollow space of receptor **2** consists in two cavities that, apparently, are connected by a short and narrow channel but through which no guest could pass (Figure 1c). Each cavity can accommodate a single water molecule and possesses a narrow portal to the outside, which is likely to cause constrictive binding (Figure 1d).¹⁵ The water molecules are thus fully encapsulated into the molecular box and their escape requires the bulky *t*Bu groups to move apart from each other, acting like sliding doors.

¹H NMR spectrum of **2** recorded in CDCl₃ at 298 K showed five singlet signals, which is characteristic of the *D*_{2d}-symmetric 1,3-alternate atropisomer observed in the solid state.[‡] The signal of water was significantly upfield shifted, attesting of the inclusion of one or several water molecules. Various NMR experiments were conducted to characterize the binding process. Fast in-out exchange on the ¹H chemical shift time scale was observed at 600 MHz and 298 K in various solvents.[§] Slow exchange prevails at 238 K in (CDCl₂)₂ and ¹H NMR spectra were recorded in these conditions for decreasing

amounts of water (Figure 2).⁵⁵ Both the signals of free and included H₂O are easily detected in the spectrum recorded with 13.2 equiv of water and signal integration confirmed the 1:2 stoichiometry of binding. In agreement with the X-Ray structure. The shielding observed for included water ($\Delta\delta = -1.97$ ppm with respect to free water) is consistent with a location facing aromatic rings. Besides, the deshielding observed for the NH ¹H of the bis-aqua complex ($\Delta\delta = +1.95$ ppm with respect to the free host) confirms that the recognition proceeds through H-bond interactions. In comparison to the NH groups, all the other ¹H of host **2** are weakly affected upon binding of water. This result highlights that, in solution, host **2** is locked in a rigid 1,3-alternate conformation.

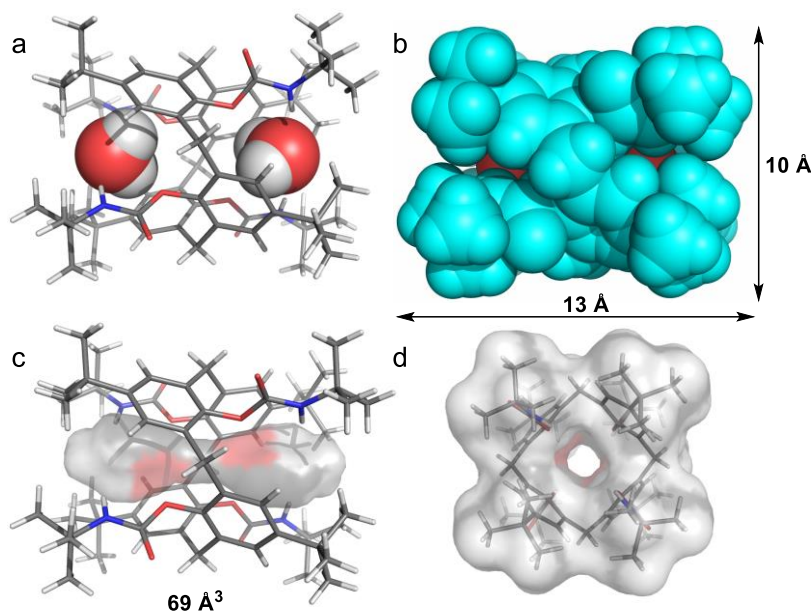


Figure 1. a) Crystal structure of the bis-aqua complex $2 \cdot 2H_2O$; b) Space-filling representation showing that the water molecules (in red) are deeply buried; c) Surface delimiting the inner volume of receptor **2**; d) Surface of receptor **2** viewed along the C_2 axis passing through the portals. External solvent molecules are omitted for clarity.

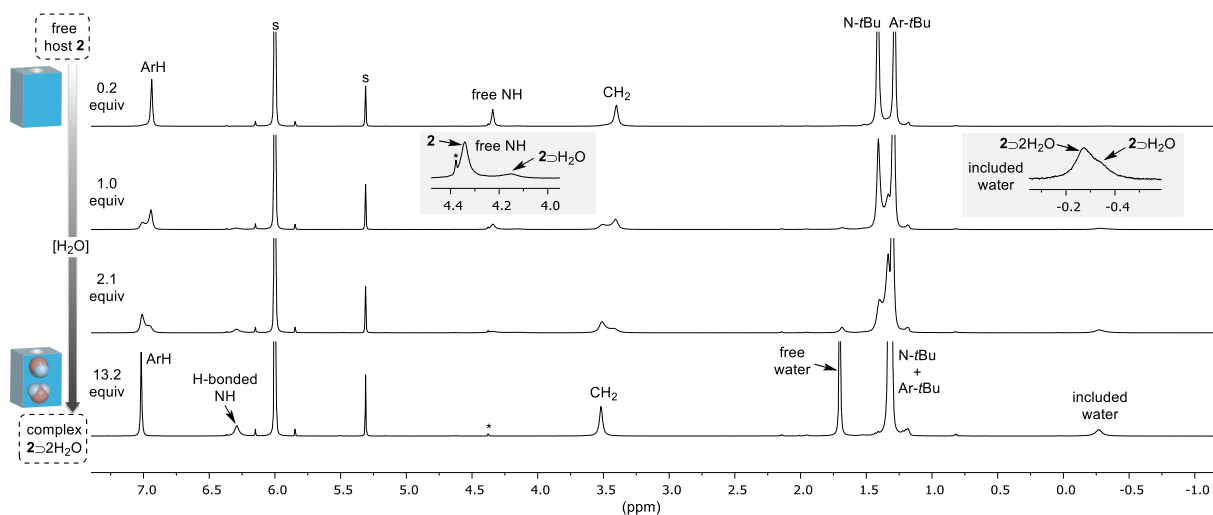


Figure 2. Examples of ¹H NMR spectra recorded at 600 MHz and 238 K for a 0.7 mM solution of **2** in (CDCl₂)₂ with various amounts of water. Intense peaks were truncated. s = residual solvents. * = minor impurity.

Interestingly, the bis-aqua and mono-aqua complexes give rise to distinct signals for water (-0.27 and -0.34 ppm, respectively) as well as for the H-bonded NH groups (6.29 and 6.15 ppm).^{§§§} Similarly, distinct signals are observed for the free NH groups of the mono-aqua complex and for those of the free host (4.15 and 4.34 ppm, respectively). Hence, despite significant signal broadening and also signal overlapping (Figure 2), the mole fraction of free host **2**, mono-aqua complex $2\supset\text{H}_2\text{O}$, and bis-aqua complex $2\supset 2\text{H}_2\text{O}$, as well as the number of water equivalents in the sample, could all be determined from integral data obtained by Lorentzian deconvolution (Figure 3).[‡] Nonlinear fitting of the 1:2 stoichiometry model provided the first and second association constants: $K_{a1} = 2.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ and $K_{a2} = 2.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ at 238 K in $(\text{CDCl}_2)_2$.[‡] These constants are similar but nevertheless reveal a weak positive cooperativity since $K_{a2}/K_{a1} > 1/4$.¹⁶ The cooperativity could arise from some preorganization of the second complexation site by the binding of a first water molecule. Kinetic studies based on linewidth analyses indicate that the escape of water is a dissociative process.[‡] Besides, the residence time of water in the bis-aqua complex was estimated to be about 10 ms at 238 K in $(\text{CDCl}_2)_2$.

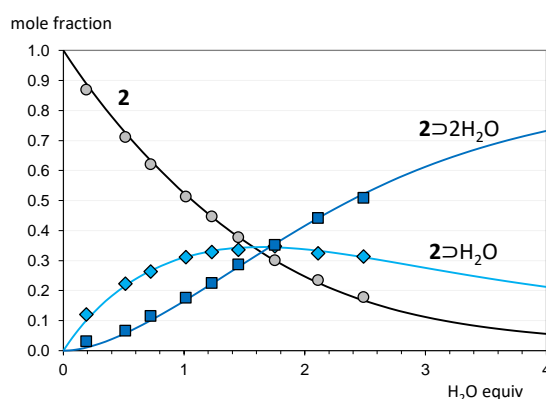


Figure 3. Variation of the mole fraction of free host **2** (dots), mono-aqua complex $2\supset\text{H}_2\text{O}$ (diamonds) and bis-aqua complex $2\supset 2\text{H}_2\text{O}$ (squares) with the total amount of water at 238 K in $(\text{CDCl}_2)_2$. The concentration of the receptor is 0.7 mM. The curves are the fitting of the 1:2 stoichiometry model.

We have also conducted ^1H NMR experiments to evaluate the ability of receptor **2** to bind other guests than water (i.e. MeOH, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, O₂ and CO₂). The experiments were carried out at 298 K and, in some cases, at 238 K as well. Anhydrous conditions were used to avoid competition with water. Gaseous guests (i.e. O₂ and CO₂) were tested under 2 bar of pressure in $(\text{CDCl}_2)_2$ and showed no trace of complexation. Halides were added as their tetra-*n*-butylammonium (TBA⁺) salts in CDCl_3 , except in the case of TBAF, which is unstable in anhydrous conditions.¹⁷ CsF was thus chosen as an alternative source of fluoride anions.

Consistently with the size of the binding sites of receptor **2**, no complexation was detected for guests larger than water (i.e. MeOH, Cl⁻, Br⁻, I⁻, O₂ and CO₂), even when present in a huge excess (e.g. no complexation of methanol could be observed in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:4, v/v). Addition of CsF to a solution of **2** in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1 induced a slight downfield shift of the carbamate NH signal followed by a slow recovery of the starting calixarene **1**.[‡] This clearly suggests that the basic fluoride anion is small enough to enter into the cavity but leads to the degradation of the receptor **2** through deprotonation of the carbamate groups. All in all, these host-guest studies highlight the remarkable specificity of molecular box **2** for water.

Interestingly, no proton exchange between water and the carbamate NH was detected at 238 K in $(\text{CDCl}_2)_2$ via ROESY experiments.[‡] Moreover, it was observed that the NH groups of calixarene **2** did not

undergo deuterium exchange in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (from 99:1 up to 1:4, v/v), even in presence of water and over several months at room temperature (Figure 4). For comparison purpose, the corresponding monomer *N-tert-butyl-O-(p-tert-butylphenyl)carbamate* **3** was synthesized and almost complete deuteration of the NH group was observed after a few days in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1 (Figure 4).[‡] These observations are consistent with the crystal structure of $2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, which is highly compact and shows that the NH groups are not solvent accessible. Furthermore, they highlight the conformational stability of calixarene **2** and show that the restricted internal space of this receptor does not permit an H/D exchange between the NH groups and an included D_2O molecule. In other words, **2** consists of a highly rigid molecular box displaying two separated water binding pockets that are protected from the external medium.

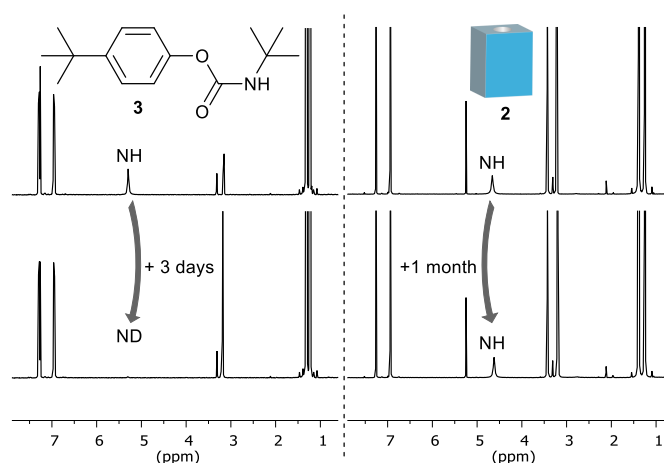


Figure 4. Hydrogen-deuterium exchange monitoring by ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 9:1, v/v, 298 K). Left: Almost complete deuteration of compound **3** NH is observed after three days at rt. Right: No deuteration of host **2** NH could be detected after one month at rt.

The binding of water was also investigated at 298 K in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ (2:1, v/v) and, since the NH groups of **2** do not undergo deuterium exchange, in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (2:1, v/v) as well.[‡] Fast in-out exchange prevails in these conditions and, therefore, the analysis exploits the variation of the average chemical shift observed for the NH signal. In agreement with the data measured at 238 K in $(\text{CDCl}_2)_2$, the observed chemical shift increases upon addition of water from about 4.5 ppm to 6.1 ppm ($\Delta\delta = +1.6$ ppm) but, as expected, much higher amounts of water are needed to displace the equilibrium in favor of the bis-aqua complex. This translates into much lower association constants than in the pure chlorinated solvent $(\text{CDCl}_2)_2$ (i.e. between about 25 and 5 M^{-1}), which is consistent with the competitive solvation of water by acetonitrile and methanol. However, these results clearly show the ability of calixarene **2** to specifically complex water in the presence of a polar and hygroscopic solvent such as acetonitrile and even in the presence of the protic solvent methanol.

It is noteworthy that the vast majority of water receptors described so far recognize small clusters or large ensembles of H-bonded water molecules rather than isolated water molecules.¹⁸ Only a few receptors able to encapsulate isolated water molecules were reported and these require the absence of a competing guest.^{9d,19} As an exception, open fullerenes can selectively accommodate a single water molecule but the complexation process is rather slow due to the small and rigid hole through which water has to pass. In addition, the cavity of fullerenes does not allow any strong interaction with water, leading to weak complexation in contrast to receptor **2** that binds water through H-bonds.

In conclusion, we have synthesized a calixarene-based nano-sized container that can specifically recognize up to two isolated molecules of water, even in a protic medium. This is a consequence of the high complementarity between both the cavity size and the recognition pattern of the receptor with the geometry and charge distribution of the water molecule. Future studies will be directed toward the use of molecular box **2** as a potential water transporter or D₂O dispenser.²⁰

This research was supported by the Université libre de Bruxelles (ULB) and the Fonds pour la Formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture (FRIA-FRS, Belgium). Crystallographic study benefited from equipment available at UNamur as part of the "Plateforme de Caractérisation PC2" and from valuable technical support of Mrs B. Norberg. The authors gratefully thank Prof. Tom Leysens (Université catholique de Louvain) for fruitful discussions.

Notes and references

‡ See Electronic Supplementary Information.

§ ¹H NMR spectra were recorded in CDCl₃, CD₂Cl₂, (CDCl₂)₂, THF-*d*₈, toluene-*d*₈, as well as in various proportions of CDCl₃/CD₃CN or CDCl₃/CD₃OD.

§§ The water content of the NMR sample was decreased via a slow drying process induced by adding small beads of freshly dehydrated molecular sieve 3 Å. The beads were not removed for the NMR measurements.

§§§ The H-bonded NH signal of the mono-aqua complex is broad and superimposed to the low-field ¹³C satellite of the solvent.

- [1] P. A. Gale and J. W. Steed, *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, Wiley, Weinheim, 2012.
- [2] A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher and T. E. Rice, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1515.
- [3] N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom and P. A. Gale, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 8038.
- [4] D. M. Vriezema, M. Cormelass Aragonés, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan and R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 1445.
- [5] M. Karimi *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 1457.
- [6] M. T. Albelda, J. C. Frías, E. García-España and H.-J. Schneider, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3859.
- [7] (a) A. Lascaux, S. Le Gac, J. Wouters, M. Luhmer and I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4607; (b) S. K. Kim, V. M. Lynch and J. L. Sessler, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 6128; (c) R. Samanta, B. S. Kumar and P. K. Panda, *Org. Lett.* 2015, **17**, 4140; (d) M. Cametti, A. Dalla Cort, L. Mandolini, M. Nissinen and K. Rissanen, *New J. Chem.*, 2008, **32**, 1113; (e) M.-L. Lehaire, R. Scopelliti, H. Piotrowski and K. Severin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 1419.
- [8] (a) D. J. Cram, G. M. Lein, T. Kaneda, R. C. helgeson, C. B. Knobler, E. Maverick and K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 6228; (b) L. A. Paquette and J. Tae, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 4974; (c) J.-A. Chen, J.-L. Lai, G. H. Lee, Y. Wang, J. K. Su, H.-C. Yeh, W.-Y. Lin and M.-k. Leung, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3999; (d) H. Tsukube, T. Inoue and K. Hori, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 8047; (e) Z. Grote, R. Scopelliti and K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 16959.
- [9] (a) S.-i. Iwamatsu, T. Uozaki, K. Kobayashi, S. Re, S. Nagase and S. Murata, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 2668; (b) K. Kurotobi and Y. Murata, *Science*, 2011, **333**, 613; (c) L. Xu, S. Liang, J. Sun and L. Gan, *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**, 1500; (d) J. Garric, J.-M. Léger and I. Huc, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 8454.
- [10] (a) Y. Rubin, T. Jarrosson, G.-W. Wang, M. D. Bartberger, K. N. Houk, G. Schick, M. Saunders and R. J. Cross, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 1543; (b) K. Komatsu, M. Murata and Y. Murata, *Science*, 2005, **307**, 238; (c) Y. Yu, L. Shi, D. Yang and L. Gan, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 814.
- [11] M. Ménand, A. Leroy, J. Marrot, M. Luhmer and I. Jabin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 5509.
- [12] M. Albrecht, F. E. Hahn, *Chemistry of Nanocontainers*, Springer, Berlin Heidelberg, 2012.
- [13] C. D. Gutsche, in *Calixarenes: An introduction, 2nd Ed.*, *Monographs in Supramolecular Chemistry*, ed. J. F. Stoddart, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

- [14] Probe radius = 0.6-0.7 Å; Grid step = 0.1 Å; Atomic radii: C = 1.70 Å; H = 1.20 Å; N = 1.55 Å; O = 1.52 Å. See: A. L. Spek, *Acta Cryst.*, 2009, **D65**, 148.
- [15] M. L. C. Quan and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 2754.
- [16] (a) C. A. Hunter and H. L. Anderson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 7488; (b) N. Motreff, S. Le Gac, M. Luhmer, E. Furet, J.-F. Halet, T. Roisnel and B. Boitrel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 1560.
- [17] R. K. Sharma and J. L. Fry, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2112.
- [18] (a) Q.-Q. Wang, V. W. Day and K. Bowman-James, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 2119; (b) W. Si, X.-B. Hu, X.-H. Liu, R. Fan, Z. Chen, L. Weng and J.-L. Hou, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 2484; (c) K. Koga, G. T. Gao, H. Tanaka and X. C. Zeng, *Nature*, 2001, **412**, 802.
- [19] (a) A. Arduini, R. Ferdani, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli, G. M. Sheldrick, P. Prados, J. J. González and J de Mendoza, *J. Supramol. Chem.*, 2002, **2**, 85; (b) G. Izzet, B. Douziech, T. Prangé, A. Tomas, I. Jabin, Y. Le Mest and O. Renaud, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2005, **102**, 6831.
- [20] Y. Huo and H. Zeng, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 922.

Extracts from the Electronic Supplementary Information

ROESY analyses of host **2**, 2⇌H₂O and 2⇌2H₂O complexes

The free receptor is the 1,3-alternate atropisomer as shown by ¹H-¹H Overhauser effects (Figure S7a) observed between, on the one hand, the *tert*-butyl groups of the carbamate moieties (*N-tBu*) and, on the other hand, the *tert*-butyl groups and the aromatic rings of the calix[4]arene skeleton (*Ar-tBu* and *ArH*, respectively).

Because of the in-out exchange process, the ROESY spectrum recorded in the presence of about 1 equiv of water (Figures S7b and c) shows EXSY-type correlations between the signals of free and included water, as well as between the various NH signals. In contrast, no EXSY correlation is detected between the water and NH signals, indicating that proton exchange is not effective.

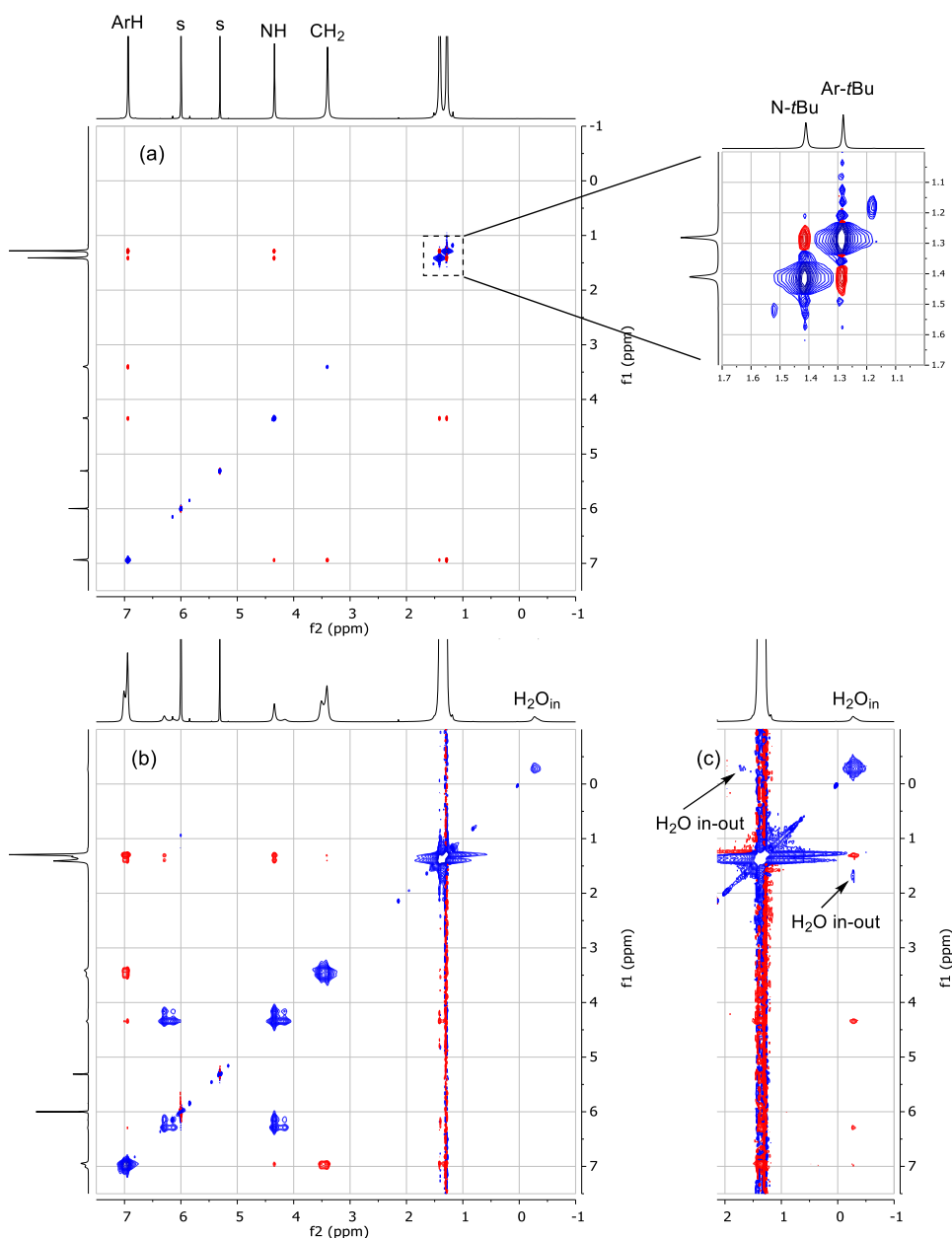
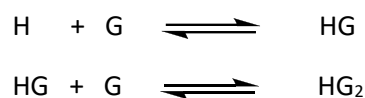


Figure S7. ROESY spectra of compound **2** (600 MHz, (CDCl₂)₂, 238 K, [2] = 7.0 × 10⁻⁴ mol/L) recorded (a) in the absence of water with a mixing time of 250 ms and (b-c) in the presence of about 1 equiv of water with a mixing time of 50 ms. Overhauser effects are shown in red and the correlations due to exchange are in blue. s: residual solvents.

Association constants determination

The 1:2 stoichiometry model

The binding of water (guest G) by calixarene **2** (host H) can be described by the following equilibria:



The corresponding association constants characterizing the first and second binding processes are :

$$K_{a1} = \frac{[\text{HG}]}{[\text{H}][\text{G}]}, \text{ which can be written as } \kappa_1 = \frac{v}{u g}$$

$$K_{a2} = \frac{[\text{HG}_2]}{[\text{HG}][\text{G}]}, \text{ which can be written as } \kappa_2 = \frac{w}{v g}$$

where $\kappa_1 = K_{a1}C_H$ and $\kappa_2 = K_{a2}C_H$, with C_H standing for the total molar concentration of host.

u , v and w are, respectively, the mole fraction of free host, the mole fraction of the 1:1 complex HG and the mole fraction of the 1:2 complex HG_2 at equilibrium :

$$u = [\text{H}]/C_H, v = [\text{HG}]/C_H \text{ and } w = [\text{HG}_2]/C_H$$

$$\text{with } u + v + w = 1$$

g is the number of equivalents of free guest at equilibrium:

$$g = [\text{G}]/C_H = (R - v - 2w)$$

R is the number of equivalents of guest:

$$R = C_G/C_H, \text{ with } C_G \text{ standing for the total molar concentration of guest.}$$

The following equations can then be obtained:

$$\kappa_1 \kappa_2 g^3 + \kappa_1 (1 + \kappa_2 (2 - R)) g^2 + (1 + \kappa_1 (1 - R)) g - R = 0 \quad (1)$$

$$u = \frac{1}{1 + \kappa_1 g + \kappa_1 \kappa_2 g^2} \quad (2)$$

$$v = \frac{\kappa_1 g}{1 + \kappa_1 g + \kappa_1 \kappa_2 g^2} \quad (3)$$

$$w = \frac{\kappa_1 \kappa_2 g^2}{1 + \kappa_1 g + \kappa_1 \kappa_2 g^2} \quad (4)$$

g is thus obtained by solving the cubic polynomial equation (1), considering that $0 \leq g < R$ if three real roots are found.

Characterization of the binding of water by calixarene 2 in (CDCl₂)₂ at 238 K

Figures S10 and S11 show the ¹H NMR spectra used for the determination of K_{a1} and K_{a2}. They were recorded at 600 MHz and low temperature (238 K) for a dilute solution of **2** in 1,1,2,2-tetrachloroethane-*d*₂ (C₂ = 7.0×10⁻⁴ mol/L) and decreasing amount of water (2.5 ≥ R ≥ 0.2). A 5 mm NMR tube equipped with a J. Young valve was used for this purpose and the concentration of water was decreased by adding freshly dehydrated molecular sieve (3 Å).

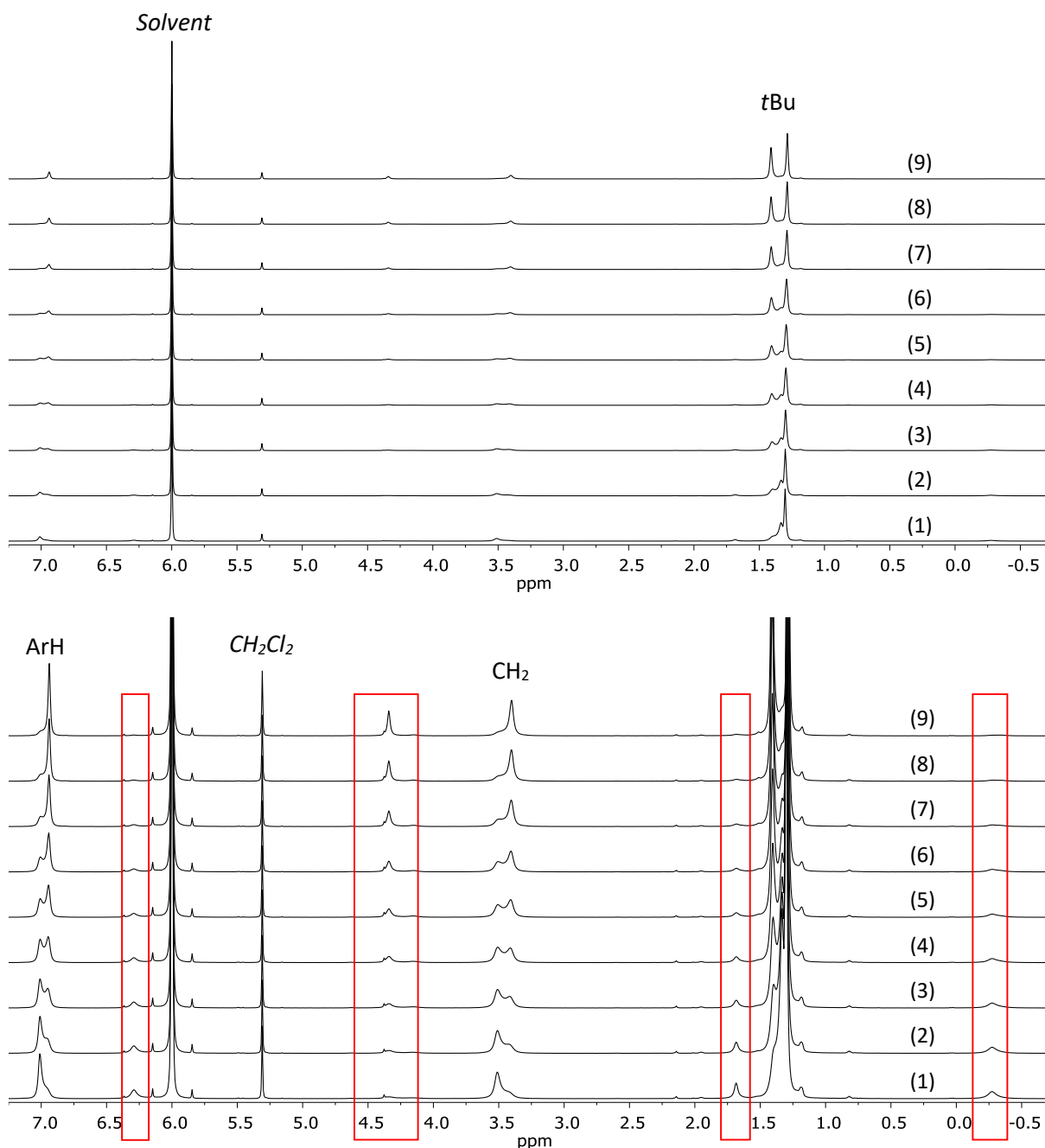


Figure S10. ¹H NMR spectra used for the determination of K_{a1} and K_{a2} (600 MHz, (CDCl₂)₂, 238 K, C₂ = 7.0×10⁻⁴ mol/L). R = 2.5, 2.1, 1.8, 1.5, 1.2, 1.0, 0.73, 0.51 and 0.19 for spectra (1) to (9), respectively. The boxed regions are shown in Figure S11.

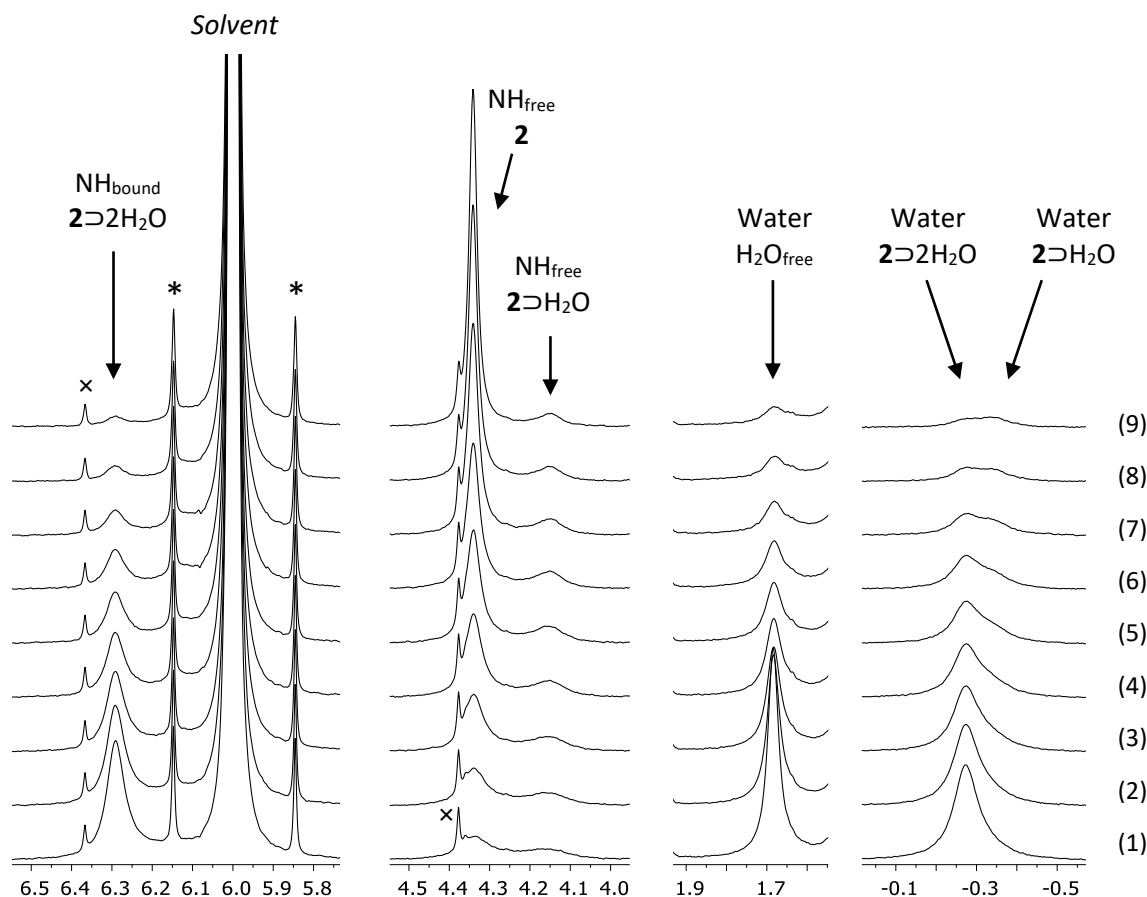


Figure S11. Regions of the ^1H NMR spectra used for the determination of K_{a1} and K_{a2} (600 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 238 K, $C_2 = 7.0 \times 10^{-4}$ mol/L). $R = 2.5, 2.1, 1.8, 1.5, 1.2, 1.0, 0.73, 0.51$ and 0.19 for spectra (1) to (9), respectively. \times = impurity ; $*$ = ^{13}C satellites of the solvent signal.

Both the first and second binding processes are slow on the NMR spectral time scales defined by the the NH and H_2O signals but significant broadening is however observed (Figure S11). For the species $2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$, the broadened signal of the NH groups bound to the water molecule (NH_{bound}) is superimposed to the ^{13}C satellite of the solvent at 6.15 ppm.

The ratio R and the mole fractions u , v and w were obtained from the integrated intensity of the NH and H_2O signals, as determined by deconvolution using lorentzian functions. The integrals of the NH and H_2O signals of the species $2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ were constrained to be identical (signals at 6.3 and -0.27 ppm, 4 ^1H each). Similarly, the integrals of the NH_{free} and H_2O signals of the species $2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ were also constrained to be identical (signals at 4.15 and -0.35 ppm, 2 ^1H each). The deconvolution of the spectrum (6), *i.e.* for $R = 1.0$, is illustrated in Figure S12.

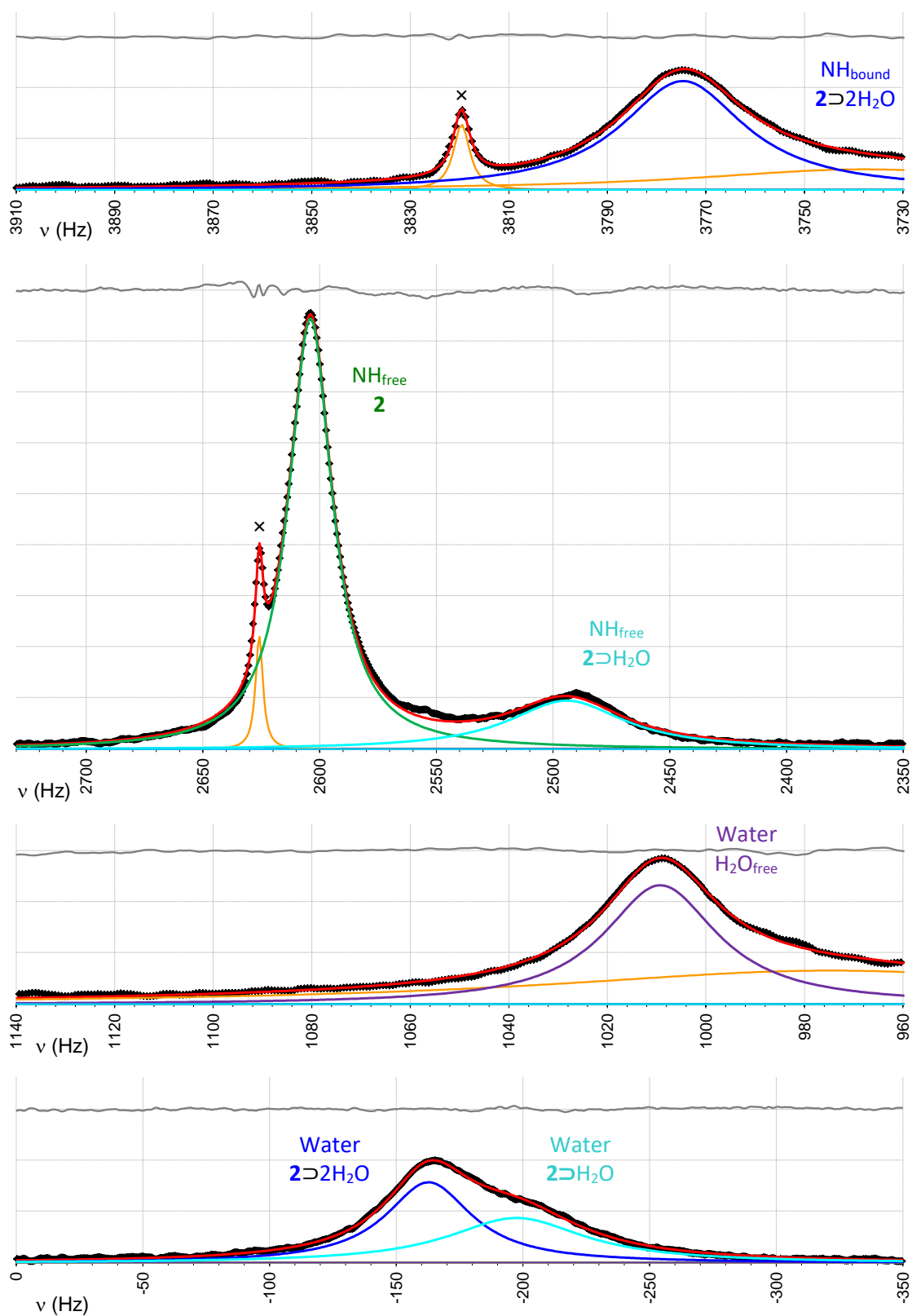


Figure S12. Deconvolution of the spectrum recorded in the presence of 1 equivalent of water (spectrum 6 of Figure S11; 1 ppm \approx 600 Hz). The experimental data points are shown in dark (\blacklozenge) and the best-fit is in red. The orange lines are either impurities (x) or local baseline corrections. The gray lines are the residuals.

Additional kinetic considerations

The overall pseudo-first order rate constant characterizing the binding of water depends on the free host and mono-aqua complex concentrations ($k_{in} = k_{in1}[\mathbf{2}] + k_{in2}[\mathbf{2}\cdot\text{H}_2\text{O}]$). Consequently, the linewidth of the signal of free water increases for decreasing water content (Figure S11). In contrast, the linewidth observed for the signal of water pertaining to the bis-aqua complex remains constant, indicating that the escape of water is a dissociative process. The residence time of water in the bis-aqua complex was estimated to be about 10 ms at 238 K in $(\text{CDCl}_2)_2$.

Characterization of the binding of water by calixarene **2** in a protic medium at 298 K

^1H NMR spectra recorded at 298 K for a 5 mM solution of **2** in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (2:1, v/v) and increasing amounts of D_2O are shown in Figure S13. Fast in-out exchange of water prevails in these conditions. The chemical shift variation observed for the NH signal of **2** is shown in Figures S14 and S15.

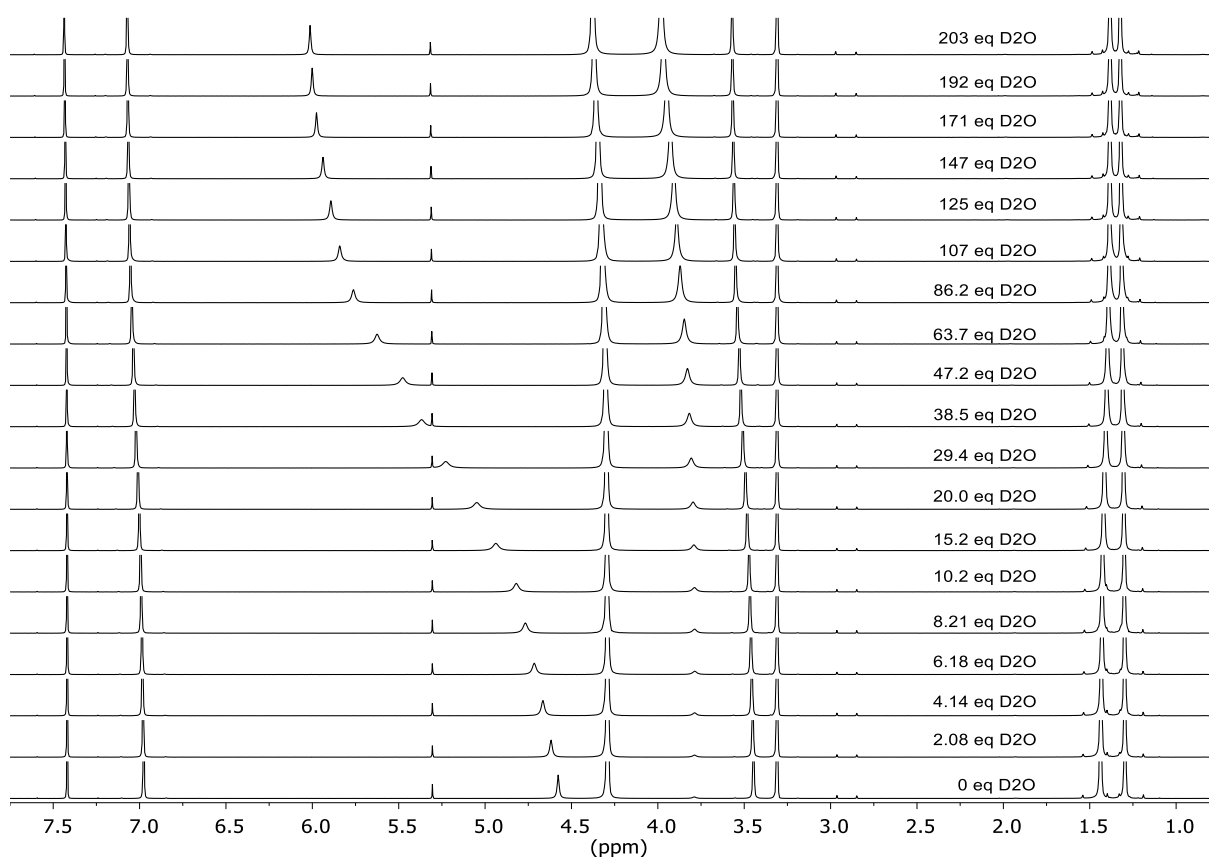


Figure S13. ^1H NMR spectra recorded at 298 K for receptor **2** dissolved in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (2:1, v/v) and increasing amounts of D_2O . The initial concentration of the receptor is 5.0 mM. These spectra correspond to the series of measurements displayed with white dots in Figures S14 and S15. Intense signals are truncated. s: residual solvents. These spectra were calibrated on the CHD_2OD signal.

The chemical shift variation was first interpreted considering the two cavities of calixarene **2** as independent receptors. Hence, the 1:1 stoichiometry model was fitted to the experimental data considering that the initial concentration of the receptor is 10 mM (i.e. twice the concentration of **2**) and, consequently, the numbers of D_2O equivalents was divided by two. Furthermore, the dilution of **2** due to the addition of D_2O was taken into account. The following three parameters were determined by this analysis: an apparent association constant, $K_a = 4.8 \text{ M}^{-1}$, an apparent chemical shift for the free NH groups, $\delta \text{NH}_{\text{free}} = 4.52 \text{ ppm}$, and an apparent chemical shift for the hydrogen-bonded NH groups,

$\delta \text{NH}_{\text{bound}} = 6.32 \text{ ppm}$. As can be seen in Figure S14, the 1:1 stoichiometry model globally accounts for the experimental chemical shift variation but systematic deviations are nevertheless observed.

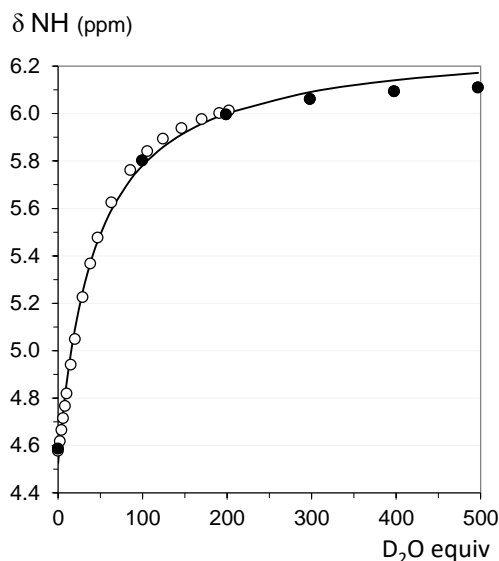


Figure S14. Variation of the chemical shift observed at 298 K for the NH signal of receptor **2** dissolved in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (2:1, v/v) upon addition of D_2O . The initial concentration of the receptor is 5.0 mM. Black and white dots are experimental data from two independent series of measurements. The curve is the fitting of the 1:1 stoichiometry model.

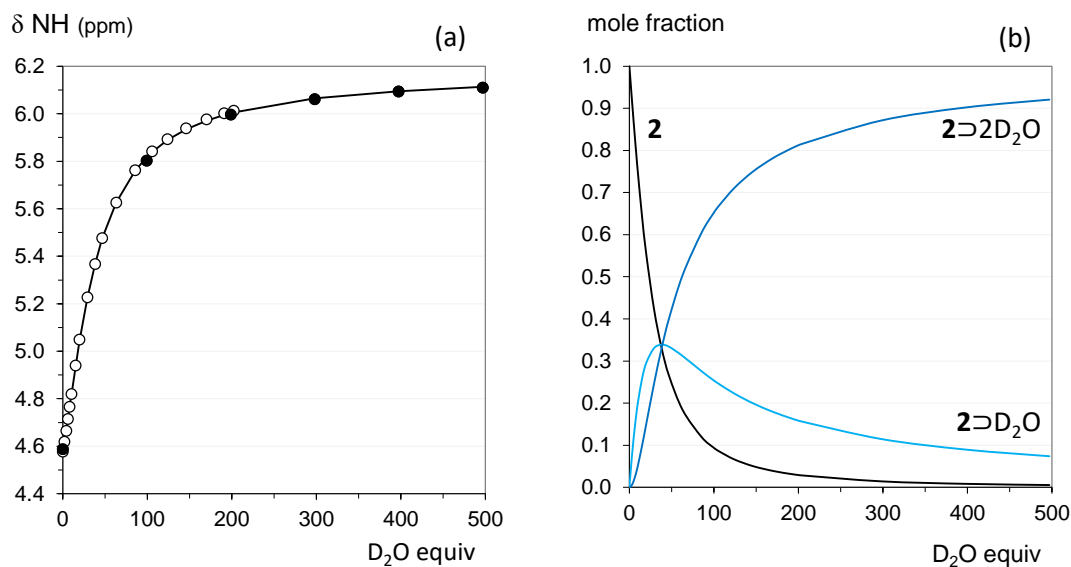


Figure S15. (a) Variation of the chemical shift observed at 298 K for the NH signal of receptor **2** dissolved in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (2:1, v/v) upon addition of D_2O and (b) mole fractions of free host **2**, mono-aqua complex $\mathbf{2} \rightarrow \text{D}_2\text{O}$ and bis-aqua complex $\mathbf{2} \rightarrow 2\text{D}_2\text{O}$, as determined from the best-fit analysis using the 1:2 stoichiometry model. The initial concentration of the receptor is 5.0 mM. Black and white dots are experimental data from two independent series of measurements. In (a), the curve is the fitting of the 1:2 stoichiometry model.

Using the notations introduced above, the chemical shift variation expected in the framework of the 1:2 stoichiometry model can be written as:

$$\delta = \frac{2[\text{H}]\delta_{00} + [\text{HG}]\delta_{10} + [\text{HG}]\delta_{01} + 2[\text{HG}_2]\delta_{11}}{2C_{\text{H}}} = u\delta_{00} + v\frac{1}{2}(\delta_{10} + \delta_{01}) + w\delta_{11} \quad (5)$$

$\delta_{00} = \delta \text{ NH}_{\text{free}}$ for the free receptor **2**

$\frac{1}{2}(\delta_{10} + \delta_{01})$ is the average value of $\delta \text{ NH}_{\text{free}}$ and $\delta \text{ NH}_{\text{bound}}$ for the complex **2**⊃D₂O

$\delta_{11} = \delta \text{ NH}_{\text{bound}}$ for the bis-aqua complex **2**⊃2D₂O

As can be seen in Figure S15, the 1:2 stoichiometry model properly accounts for the observed data. The corresponding parameters are:

	Ka ₁	5.5 M ⁻¹
	Ka ₂	5.2 M ⁻¹
2	δ_{00}	4.58 ppm
2 ⊃D ₂ O	$\frac{1}{2}(\delta_{10} + \delta_{01})$	5.34 ppm
2 ⊃2D ₂ O	δ_{11}	6.18 ppm

Characterization of the binding of water by calixarene **2** in a non-protic polar medium at 298 K

^1H NMR spectra were recorded at 298 K for a 1.2 mM solution of **2** in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ (2:1, v/v) and increasing amounts of H_2O . Fast in-out exchange of water also prevails in these conditions. The chemical shift variation observed for the NH signal of **2** is shown in Figure S16 with the best-fit of the 1:1 and 1:2 stoichiometry models (see above). The chemical shift of the NH signal measured after extensive drying of the solution with 3 Å molecular sieves is 4.47 ppm. The corresponding value after addition of a large amount of water, leading to saturation, is 6.07 ppm (not included in the best-fit analyses).

As can be seen in Figure S16a, the 1:1 stoichiometry model globally accounts for the experimental chemical shift variation but systematic deviations are observed and the parameter $\delta \text{NH}_{\text{bound}}$ is much larger than the chemical shift measured at saturation. In contrast, the 1:2 stoichiometry model properly accounts for the experimental data, including the chemical shift measured at saturation (Figure S16b).

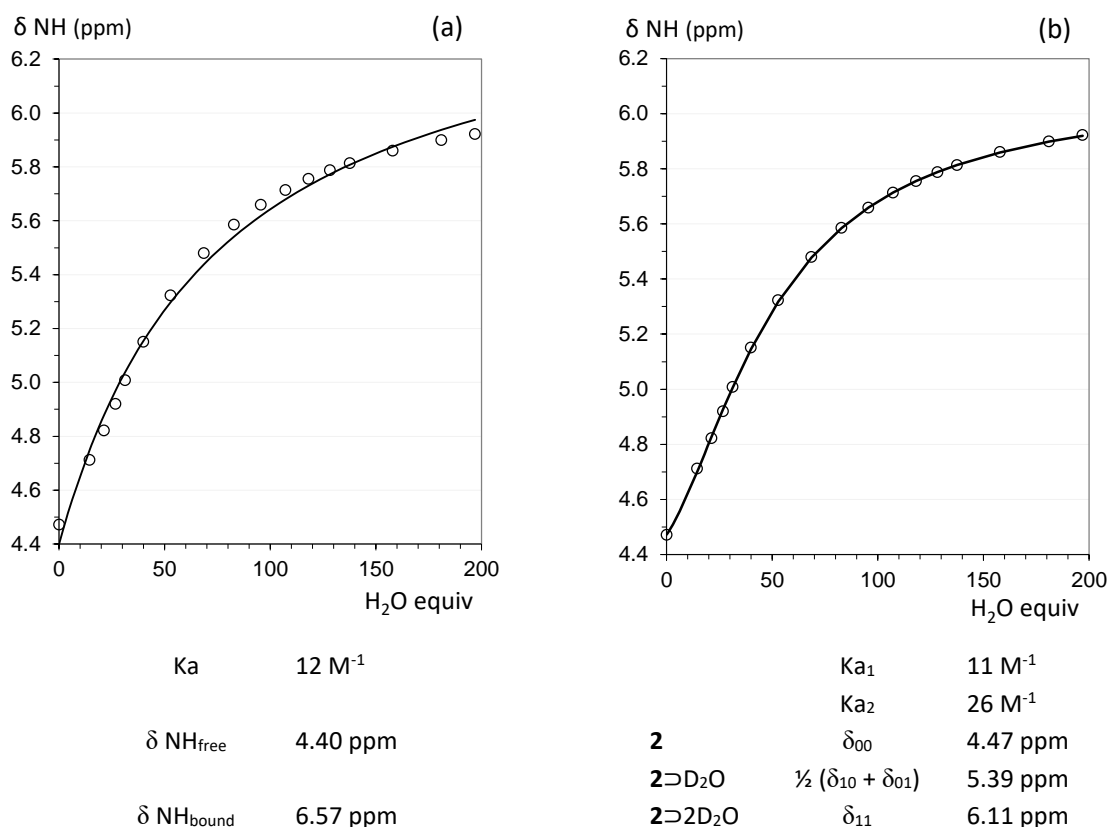


Figure S16. Variation of the chemical shift observed at 298 K for the NH signal of receptor **2** dissolved in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ (2:1, v/v) for increasing amounts of H_2O with (a) the fitting of the 1:1 stoichiometry model and (b) the fitting of the 1:2 stoichiometry model. The concentration of the receptor is constant (about 1.2 mM). The number of H_2O equivalents was determined experimentally based on ^1H NMR integral data.

Fluoride binding study with receptor **2**

CsF was chosen as a fluoride anions source since it can easily be dried by heating and is soluble enough in a CDCl₃/CD₃OD mixture (i.e. 0.5 M in anhydrous CDCl₃/CD₃OD 9:1, v/v). The titration experiment was meant to be done at constant concentration of receptor **2** (3.6 mM) in anhydrous CDCl₃/CD₃OD (9:1, v/v). Therefore, a stock solution of dehydrated CsF (0.49 M) was prepared by using the solution of receptor **2** as solvent. The titration experiment was then completed by adding small amounts of this stock solution in the NMR tube initially containing the solution of the free receptor (Figure S16). Unexpectedly, decarbamation of **2** occurred in the stock solution overnight and so in the NMR tube but slower. This is attributed to the deprotonation of the NH groups of **2** by bound fluoride anions. Indeed, the downfield shift of the average NH signal at the beginning of the titration strongly suggests the binding of fluoride (or DF) by receptor **2**. The upfield shift observed after the fourth addition is likely to be due to the dilution of the receptor.

Interestingly, no tri-, di- or mono-carbamated intermediate was detected. Only compounds **2** and **1** were observed by NMR spectroscopy, which means that the loss of the first carbamate group is slow and is followed by a very fast degradation of the remaining carbamate groups. The buried NH groups of **2** are thus protected in comparison to the tri-, di- and mono-carbamated intermediates. These observations are consistent with the fact that the NH groups of calixarene **2** do not undergo deuterium exchange in the presence of CD₃OD and D₂O.

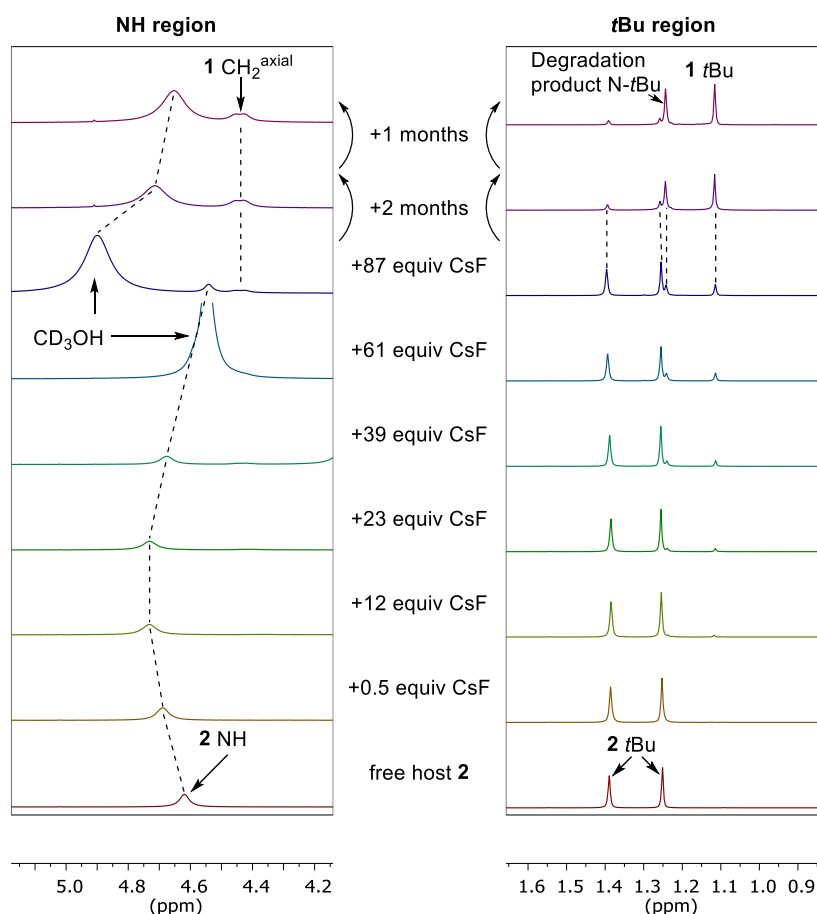


Figure S17. ¹H NMR spectra suggesting weak complexation of F⁻ by receptor **2** and slow degradation of **2** leading to the formation of *p*-*t*Bu-calix[4]arene **1** (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD (9:1, v/v), 298 K). These spectra were calibrated on the CHCl₃ signal.

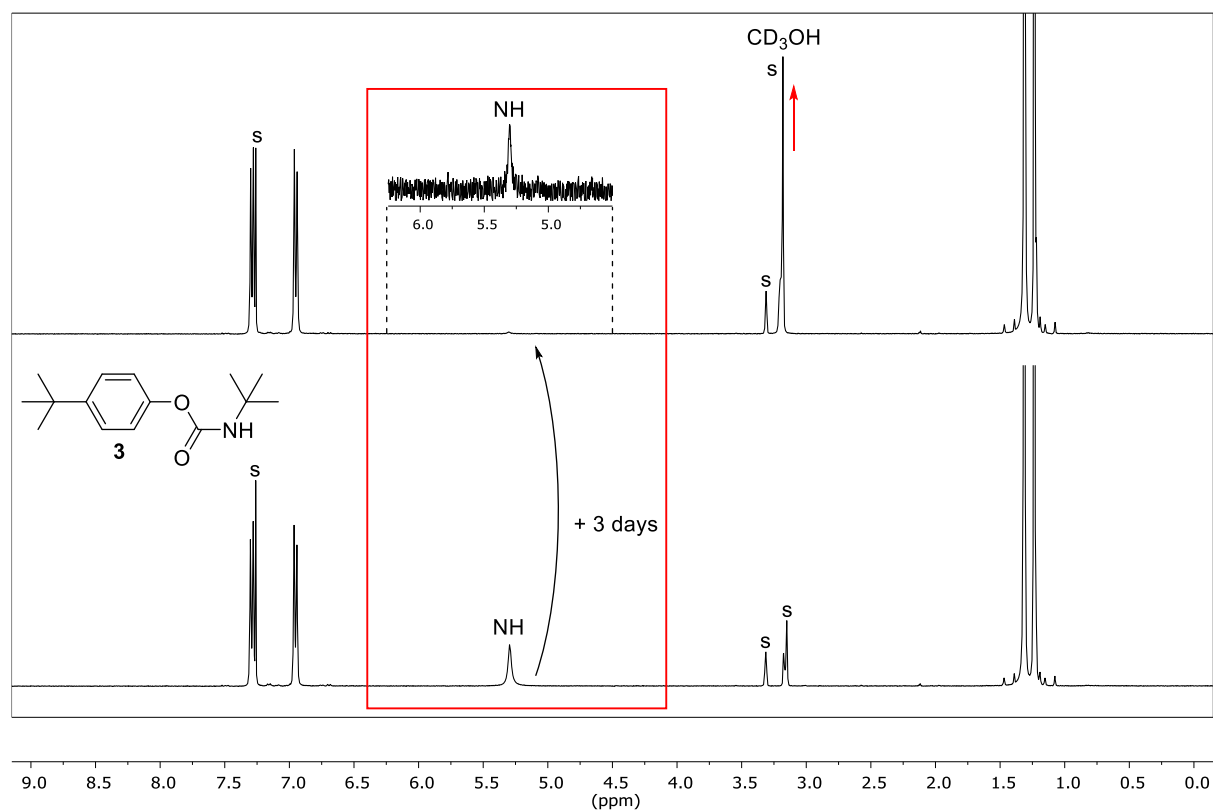
Deuteration of the NH group of compound **3**

Figure S18. ^1H spectra showing the deuteration of the NH group of compound **3** in the presence of CD_3OD (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, (9:1, v/v), 298 K). The intense signals of the tBu groups are truncated. s: residual solvents. These spectra were calibrated on the CHCl_3 signal.

Cavity volume calculation

Cavity-volume calculations were completed with the PLATON software (Spek, A. L. *Acta Cryst.* **2009**, *D65*, 148–155. Grid step = 0.1 Å; Atomic radii: C = 1.70 Å; H = 1.20 Å; N = 1.55 Å; O = 1.52 Å.). The smallest probe radius commonly used for such calculations is 1.2 Å but no cavity was found with this value. Since there is no doubt that receptor **2** can accommodate up to two water molecules, the portals were closed by carbon atoms and the calculations were performed for probe radii ranging between 1.1 and 0.5 Å (Figure S21; probes with a radius smaller than 0.8 Å can exit through the portals if these are not closed; the 0.5 Å can exit through small interstices). The results are quoted in Table S20.

Two distinct cavities were found using a probe radius between 1.1 and 0.8 Å. For smaller probes, the hollow space consists in two cavities connected by a short and narrow channel with a total volume of about 65 Å³. It must be stressed that no guest could pass through this channel. Hence, 65 Å³ is not the solvent accessible volume; it is an upper bound for the inner volume of calixarene **2**. It is noteworthy that the CPK model of the bis-aqua complex **2**⊃2H₂O shows jammed guest molecules and water included in **2** is maybe an example of a shrinking guest (Haberhauer, G.; Woitschetzki, S.; Fütten, C. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 8065–8072.).

probe radius (Å)	Volume (Å ³)
1.2	<i>no cavity</i>
1.1	11 + 11
1.0	19 + 15
0.9	22 + 19
0.8	31 + 23
0.7	60
0.6	69
0.5	<i>probe exits</i>

Table S20. - Results of the cavity-volume calculations

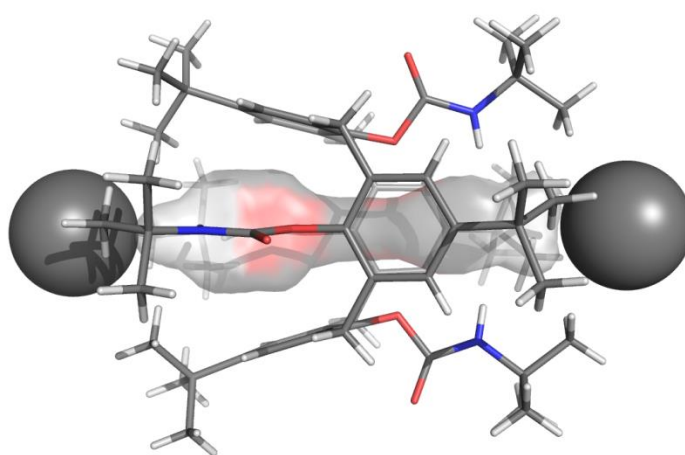


Figure S21. Crystal structure of **2**⊃2H₂O modified for cavity volume calculation. Included water molecules have been removed and carbon atoms have been added to close portals.

3. Boîtes moléculaires calix[6]aréniques

A. Précédent du laboratoire

Une boîte moléculaire calix[6]arénique a été synthétisée et étudiée en collaboration entre le LCO et le laboratoire RMN-HR.²¹ Celle-ci est obtenue avec un rendement quasi quantitatif par réaction entre le X_6H_6 et l'anhydride Boc (Boc_2O) catalysée par la *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) (Schéma 26).

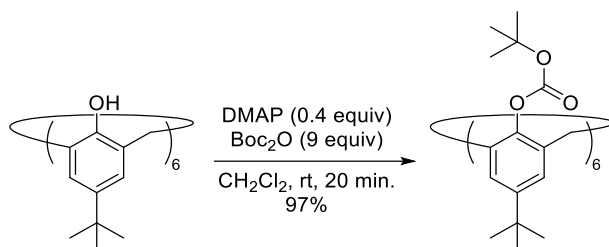


Schéma 26. Synthèse du X_6Boc_6 .

Ce calix[6]arène est le premier pour lequel la conformation 1,3,5-alternée a été observée et décrite dans la littérature. Il forme des complexes d'inclusion dans lesquels l'invité est complètement encapsulé (symbole @) dans la cavité en raison de l'encombrement important résultant des 12 groupes *t*Bu répartis de part et d'autre de la cavité polyaromatique (Figure 36). Cette boîte moléculaire est donc un container moléculaire. Le volume interne de cette boîte a été estimé à $\sim 144 \text{ \AA}^3$ à l'aide du logiciel GRASP.⁸⁵

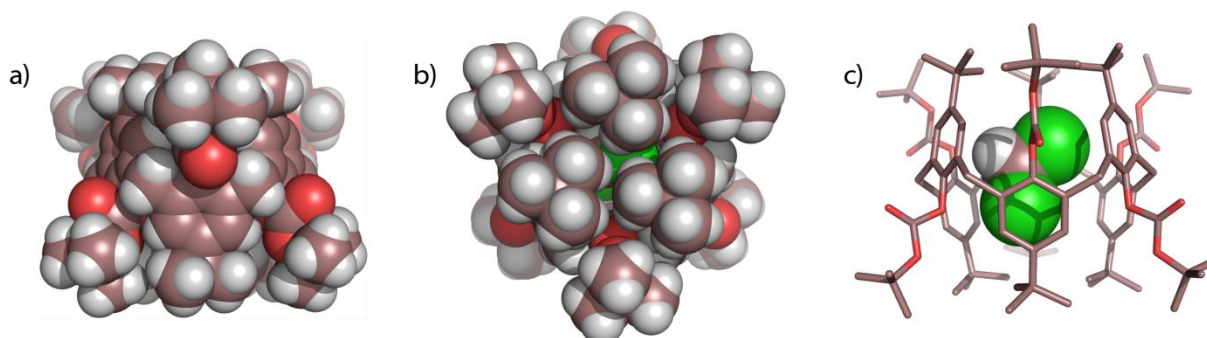


Figure 36. Structure RX du complexe d'inclusion $CH_2Cl_2@X_6Boc_6$. Modèle compact d'un point de vue (a) perpendiculaire à l'axe de symétrie principal ; (b) suivant l'axe. (c) Modèle en bâtons sans les atomes d'hydrogènes pour le récepteur montrant le CH_2Cl_2 inclus (modèle compact). Figure issue du mémoire d'Axel Leroy (ULB, 2008).

L'étude du X_6Boc_6 par spectroscopie de RMN en solution a montré qu'en l'absence d'invité et dans un solvant trop volumineux pour la cavité du récepteur, cette boîte auto-inclus un groupe Boc (Schéma 27). Ceci a été observé dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane deutéré ($(CDCl_2)_2$) par la formation d'une espèce de symétrie C_s présentant un groupe Boc dont les noyaux d'hydrogène sont fortement blindés ($\delta = -1.61$ ppm, voir Figure 37a). Cette espèce adopte une conformation que nous appellerons 1,3-alterné-5-auto-inclus. La complexation d'un invité entraîne un basculement de l'unité aromatique porteuse du groupe Boc auto-inclus menant au complexe d'inclusion. La conformation du récepteur pour les complexes d'inclusion est 1,3,5-alternée et de symétrie D_{3d} (e.g. dans le CD_2Cl_2 , le solvant est assez petit pour entrer dans la cavité et jouer le rôle d'invité, voir Figure 37b). Ce processus de

²¹ M. Ménand, A. Leroy, J. Marrot, M. Luhmer, I. Jabin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5509-5512.

⁸⁵ A. Nicholls, K. A. Sharp, B. Honig, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1991**, *11*, 281-296.

complexation peut faire penser à celui d'une porte pivotante ou tournante (*rotating door* en anglais, cf. Chapitre III.1.B).

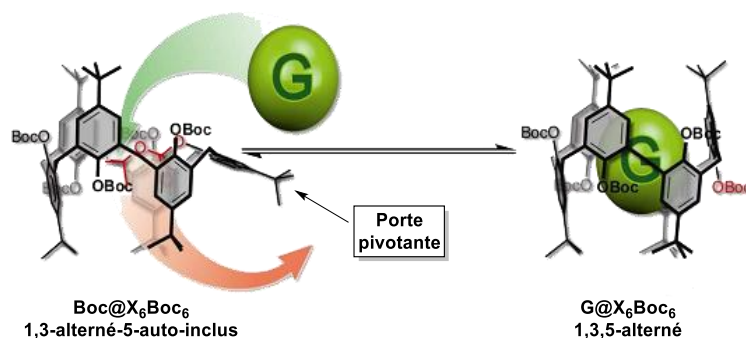


Schéma 27. Mécanisme d'inclusion d'invité (G) par la boîte moléculaire X_6Boc_6 . G = SF_6 , CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMSO, NMe_4^+ .

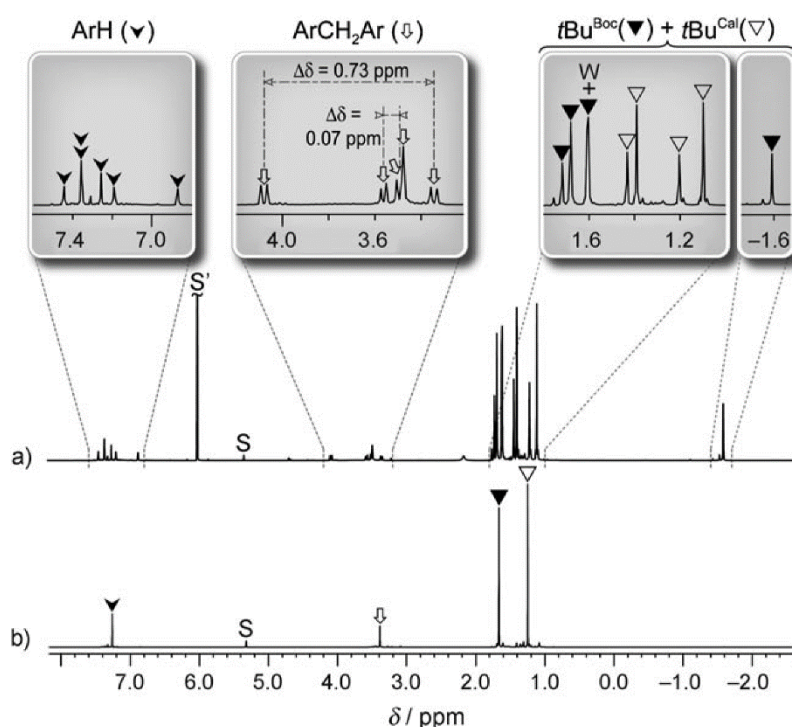


Figure 37. Spectres ^1H (600 MHz, 298 K) du X_6Boc_6 a) dans le $(\text{CDCl}_2)_2$ et b) dans le CD_2Cl_2 . S : solvants résiduels. W : eau résiduelle. Figure reprise de la référence 21.

Le X_6Boc_6 cristallise aisément en présence d'un invité (notamment le CH_2Cl_2). Ceci est *a priori* dû à la conformation hautement symétrique et rigide qui est alors adoptée (conformation 1,3,5-alternée). En effet, la forme géométrique du complexe d'inclusion est proche d'un prisme hexagonal et facilite l'empilement lors de la cristallisation. Cette facilité à cristalliser est un avantage indéniable pour l'étude des complexes d'inclusion formés à partir de ce récepteur par XRD.

La haute symétrie de la conformation 1,3,5-alternée présente également des avantages pour l'analyse par spectroscopie de RMN. En effet, les 6 sous-unités sont équivalentes dans cette conformation. Le nombre de signaux observés est donc réduit au minimum (*i.e.* 4 en RMN ^1H : ArH, CH_2 , Ar-*t*Bu et O-*t*Bu pour les groupements Boc). Ceci facilite grandement la détection et la caractérisation des complexes d'inclusion. De plus, le réarrangement conformationnel important lié à la porte pivotante mène à des

cinétiques relativement lentes d'inclusion et libération d'invité. Par exemple, le temps de résidence du NMe_4^+ dans la cavité du X_6Boc_6 est de 4,6 s à 298 K dans le $(\text{CDCl}_2)_2$ ($k_{\text{dissociation}} = 0.22 \text{ s}^{-1}$, déterminé par EXSY-1D). Les échanges *in-out* d'invités sont donc en régime lent par rapport à l'échelle de déplacement chimique (*e.g.* 1333 s^{-1} pour un $\Delta\delta$ de 1 ppm à 600 MHz ; $k_{\text{coalescence}} = 2^{-1/2} \pi \Delta\nu$). Les constantes d'associations, même très faibles, peuvent donc être déterminées par simple intégration des signaux correspondant au récepteur libre, à l'invité libre et au complexe d'inclusion.

Malgré les qualités du X_6Boc_6 en tant que récepteur moléculaire, il présente principalement deux limites : (i) il est très peu soluble dans la majorité des solvants (*i.e.* les meilleures solubilités observées sont de 1 mg/mL dans le CH_2Cl_2 et 4 mg/mL dans le $(\text{CHCl}_2)_2$), et (ii) il ne possède pas de motif de reconnaissance spécifique orienté vers l'intérieur de la cavité limitant ainsi la discrimination des invités principalement à leur taille (*i.e.* meilleure reconnaissance des invités de volume adapté à la cavité).

Finalement, une des propriétés intéressantes décrites pour le X_6Boc_6 est sa capacité à complexer le SF_6 en solution. En effet, cette capacité combinée aux propriétés de cristallisation des complexes d'inclusions du X_6Boc_6 nous a amené à développer un concept original : le piégeage de gaz à l'état solide suite à la formation d'un complexe d'inclusion en solution dont la haute symétrie mène à la cristallisation (Schéma 28). Comme nous le verrons dans la section suivante, ce concept a été réalisé avec succès à partir du X_6Boc_6 et d'une boîte moléculaire analogue de structure très similaire : le $\text{X}_6\text{Bac}_5\text{Boc}$. Notons que le SF_6 , un gaz chimiquement inerte, est le gaz répertorié ayant le plus grand potentiel pour l'effet de serre (*i.e.* 22 800 fois supérieur au CO_2 à masse équivalente sur un siècle).⁸⁶

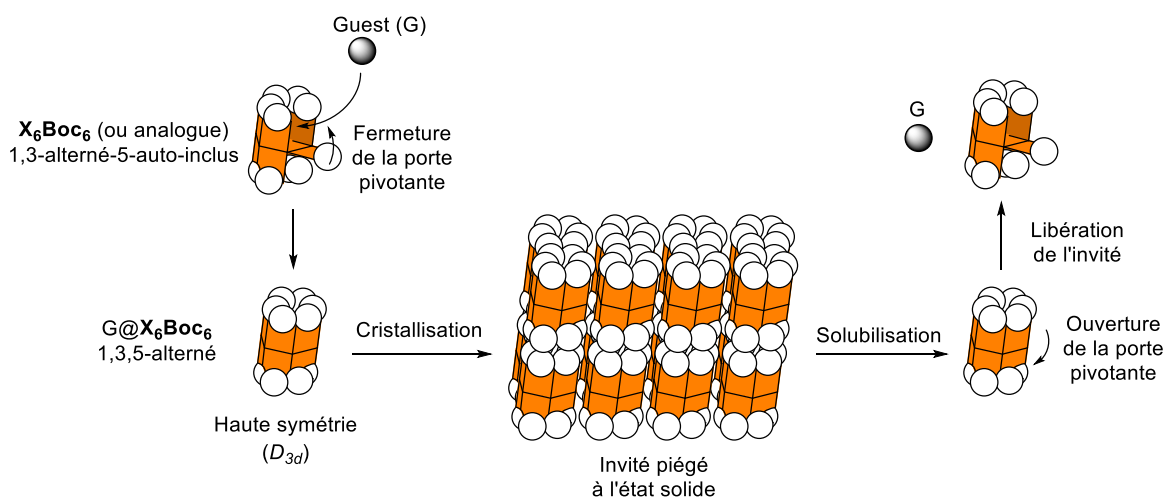


Schéma 28. Concept de piégeage de gaz à l'état solide par cristallisation de complexe d'inclusion gaz@ X_6Boc_6 ou analogue.

⁸⁶ P. Forster, V. Ramaswamy, P. Artaxo, T. Berntsen, R. Betts, D.W. Fahey, J. Haywood, J. Lean, D. C. Lowe, G. Myhre, J. Nganga, R. Prinn, G. Raga, M. Schulz, R. Van Dorland in *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, (Eds.: S. Solomon, D. Qin, M. Manning, Z. Chen, M. Marquis, K. B. Averyt, M. Tignor, H. L. Miller), Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, pp. 129-234.

B. Synthèse de boîtes analogues au X_6Boc_6 et étude de leurs propriétés

Le groupement Bac étant structurellement très proche du groupement Boc (*i.e.* $-C(=O)NHtBu$ vs $-C(=O)OtBu$), les différents outils synthétiques développés au cours de ces travaux de thèse permettant d'introduire sélectivement des groupes Bac sur des structures calixaréniques, notamment le X_6H_6 , peuvent être exploités pour la synthèse de boîtes moléculaires analogues au X_6Boc_6 . Les résultats liés à la synthèse et à l'étude des propriétés de boîtes moléculaires calix[6]aréniques sont décrits ci-dessous en anglais pour permettre une transition plus aisée vers la publication d'un article. Notons que certains des résultats présentés ne seront pas nécessairement intégrés dans ce futur article.

Synthesis of new calix[6]arene based molecular boxes

We decided to develop calix[6]arene-based molecular boxes structurally similar to X_6Boc_6 (*i.e.* bearing a sufficient number of bulky *t*Bu groups to enclose the polyaromatic cavity) with improved features (*i.e.* stronger affinity with guests and higher solubility). To reach such targets, we decided to replace the Boc groups of the previous box with *tert*-butylaminocarbonyl (*i.e.* Bac) groups bearing a NH as hydrogen-bond donor in order to increase the number of specific interactions of the receptor with potential guests. The previously synthesized X_6HBac_5 and $X_6H_2Bac_3K$ already bear, respectively, 11 and 9 out of the 12 bulky *tert*-butyl groups initially targeted. X_6HBac_5 can already serve as a molecular box with a small open window (*vide infra*) without further modification. Moreover, this window can be closed by modifying the last phenolic unit with another type of functional group, leading to various molecular boxes with different properties. $X_6H_2Bac_3K$, however, requires the introduction of additional bulky groups to obtain a molecular box able to fully encapsulate guests. We chose to synthesize the following three boxes through introduction of either a bulky Boc group or a small acetyl group (that can serve as a H-bond acceptor): X_6Bac_5Boc , X_6AcBac_5 , and $X_6Bac_3Boc_3$ (Schéma 29).

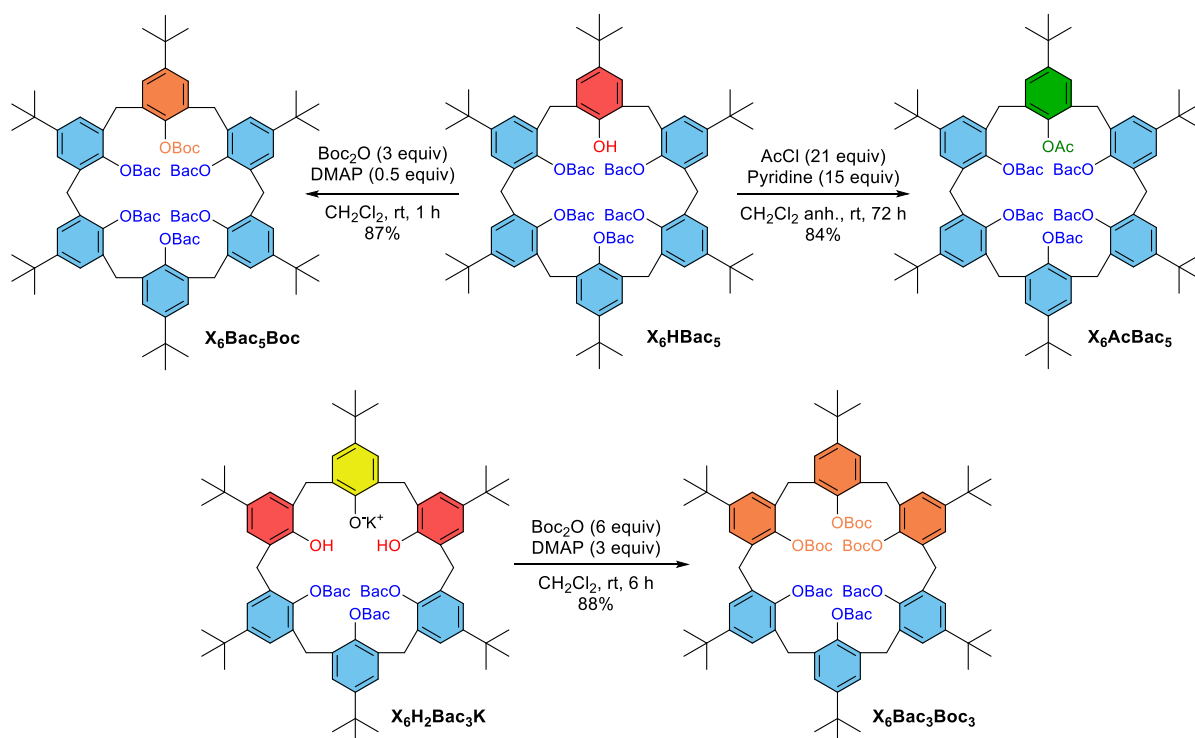


Schéma 29. Synthèse de nouvelles boîtes moléculaires calix[6]aréniques.

The syntheses of these new boxes proceeded smoothly by reacting the starting X_6HBac_5 and $X_6H_2Bac_3K$ with either Boc_2O or $AcCl$ in presence of N,N -dimethylaminopyridine (DMAP) or pyridine, respectively. Purification of X_6Bac_5Boc was achieved by simple crystallization through evaporation from a CH_2Cl_2/CH_3CN mixture while X_6AcBac_5 and $X_6Bac_3Boc_3$ were purified by flash chromatography. Host-guest properties of X_6HBac_5 , X_6Bac_5Boc , $X_6Bac_3Boc_3$, and X_6Boc_6 in both the solution and the solid state were studied. X_6AcBac_5 , however, was not studied in order to allow more time to other projects.

Recognition properties of the windowed box X_6HBac_5

We first studied the guest recognition properties of this windowed molecular box X_6HBac_5 . We screened the following potential guests in presence of X_6HBac_5 in $CDCl_3$ by 1H NMR spectroscopy: K_2CO_3 , CS_2CO_3 , $TBA^+NO_3^-$, $NMe_4^+Cl^-$, $NMe_4^+BARF^-$, octane-1,8-diol, acetic acid, sulfolane, acetone, acetamide, succinimide, 2-imidazolidinone, and DMSO. Small variations in the 1H NMR spectrum of X_6HBac_5 occurred upon addition of $NMe_4^+Cl^-$, $NMe_4^+BARF^-$, sulfolane, and acetone indicating a weak affinity of X_6HBac_5 for these guests. Significant changes, however, were observed upon addition of acetamide, succinimide, 2-imidazolidinone (IMI), and DMSO and were attributed to the formation of inclusion complexes due to the diminishing intensities of self-included tBu signals initially observed for the free host (Figure 38). The spectra were difficult to interpret in all cases, except for DMSO, because of the presence of several conformations and/or complexes in slow exchange rate on the chemical shift time scale. 1H spectra of the 1:1 DMSO inclusion complex $DMSO@X_6HBac_5$ were similar in various solvents (i.e. $CDCl_3$, CD_2Cl_2 , $(CDCl_2)_2$ and C_6D_6) indicating the formation of the same complex with a single recognition mode (Figure 39).

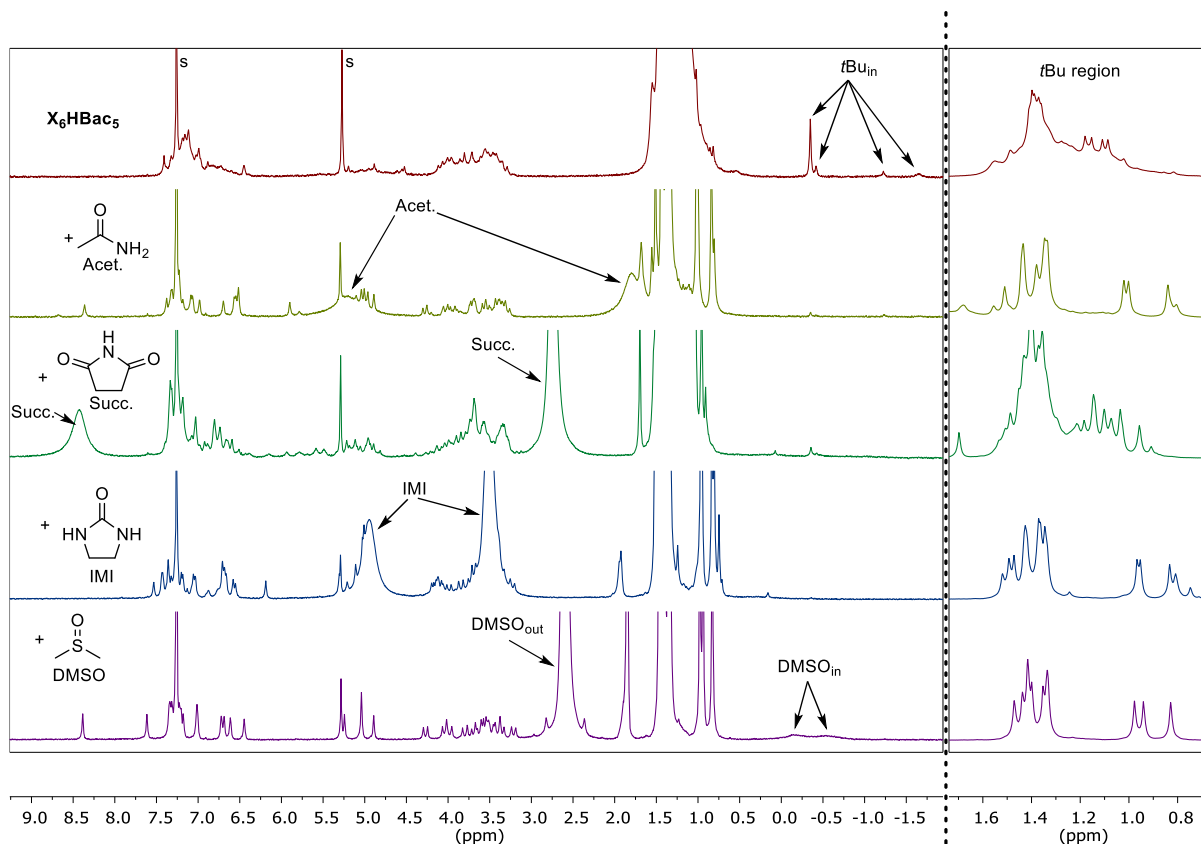


Figure 38. 1H NMR spectra of molecular box X_6HBac_5 and its complexes with acetamide, succinimide, 2-imidazolidinone, and DMSO (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K). s: residual solvents.

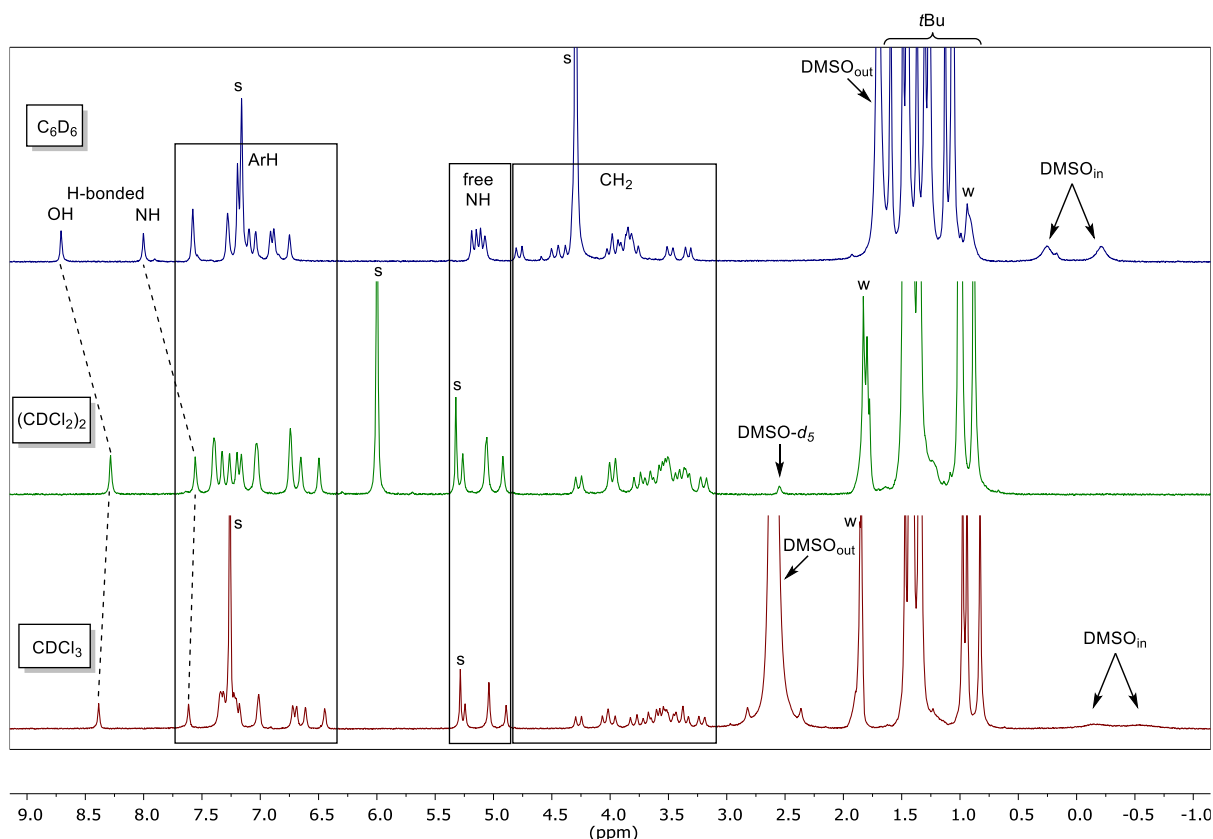


Figure 39. ^1H NMR spectra of $\text{DMSO@X}_6\text{HBac}_5$ inclusion complex in different solvents (300 MHz, 298 K). s: residual solvents. w: residual water. Note: an excess of DMSO was added in CDCl_3 and C_6D_6 while an excess of $\text{DMSO-}d_6$ was added in $(\text{CDCl}_2)_2$.

The complex was studied more thoroughly in C_6D_6 due to a fewer overlapping signals. Spectra recorded at 14 Tesla show well resolved signals (Figure 40b). The complete structural and conformational characterization is described in Chapitre IV.5. The characterization showed that DMSO is recognized through two hydrogen bonds, one from the single OH group ($\delta\ ^1\text{H} = 8.72$ ppm) and one from a NH group ($\delta\ ^1\text{H} = 8.00$ ppm; $\Delta\delta \approx +2.9$ ppm compared to the free NH groups at ~ 5.1 ppm) of the receptor. The calixarene adopts an asymmetric conformation with a single inverted unit. The same complexation mode was observed in the solid state as shown by the crystal structure (Figure 40c) obtained by XRD of single crystals grown by slow evaporation of a solution of X_6HBac_5 in a $(\text{CHCl}_2)_2/\text{DMSO}$ 1:1 mixture. Distances between heteroatoms involved in H-bonds were measured: N-O = 2.9 Å and O-O = 2.6 Å for N-H \cdots O and O-H \cdots O hydrogen bonds, respectively. This crystal structure also shows that the DMSO is included and cannot exit the cavity through the narrow window unless bulky *t*Bu groups are displaced (Figure 40d). Note that these crystals are racemic crystals since the $\text{DMSO@X}_6\text{HBac}_5$ complex is chiral and the crystal lattice comprises both enantiomers. The association constant for DMSO in C_6D_6 at 298 K has been determined by titration experiment: $K_a = 4.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 11\%$ (Figure 41). This constant is far greater than the association constant between DMSO and molecular box X_6Boc_6 (*i.e.* 0.08 M^{-1} in $(\text{CDCl}_2)_2$ at 298 K),²¹ which shows that the strategy consisting in decorating a calix[6]arene-based molecular box with hydrogen-bond donor groups to improve guest recognition works well.

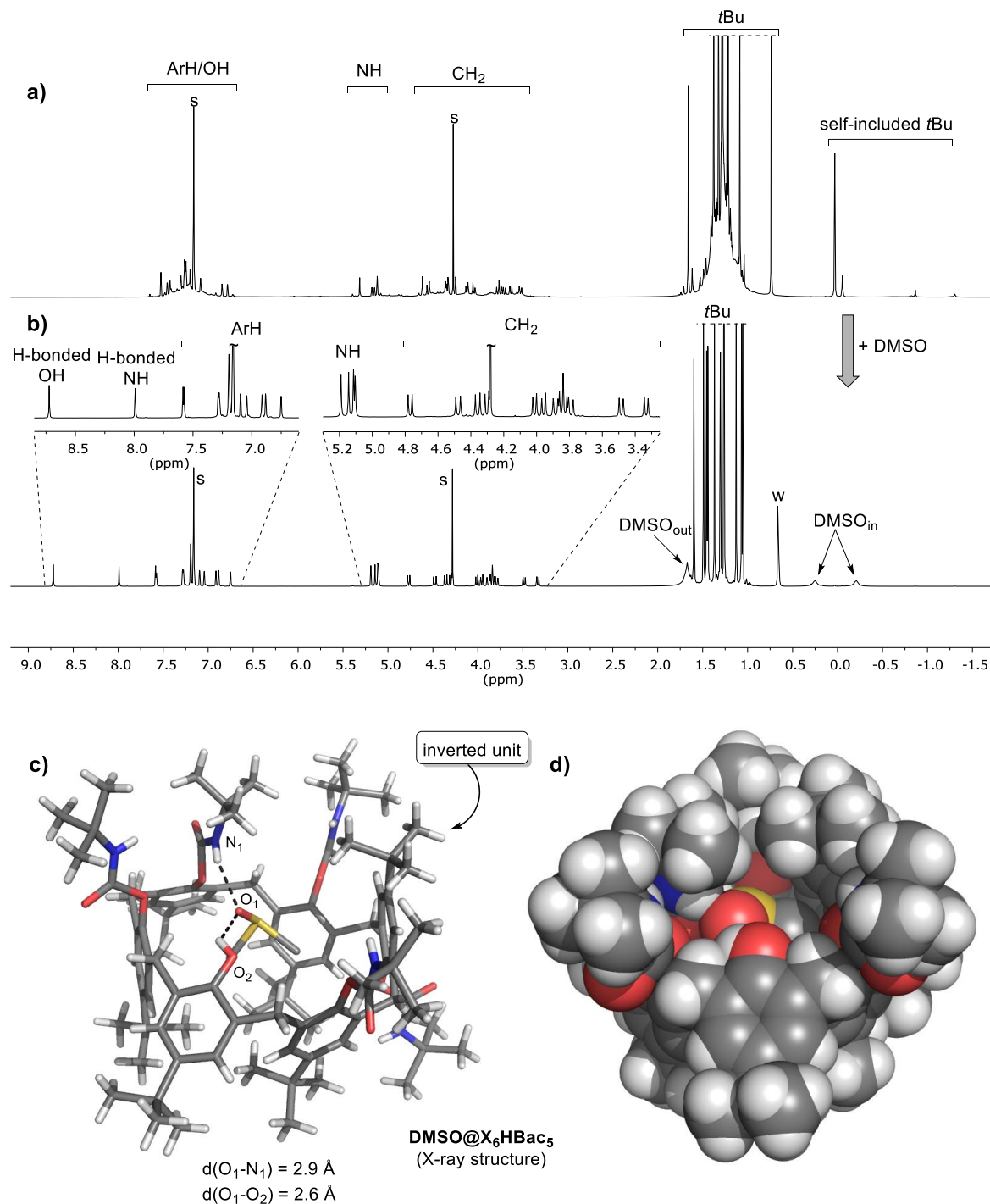


Figure 40. Top: ^1H NMR spectra (C₆D₆, 600 MHz, 298 K) of a) host X_6HBac_5 and b) $\text{DMSO}@X_6\text{HBac}_5$ inclusion complex after addition of a slight excess of DMSO; s = residual solvents; w = residual water. Bottom: X-ray structure of $\text{DMSO}@X_6\text{HBac}_5$ crystals grown in a (CHCl₂)₂/DMSO mixture, external solvent molecules have been removed for clarity purpose; c) stick model, H-bonds are shown by dashed lines; d) space-filling model showing the deeply buried DMSO and the narrow window preventing its full encapsulation.

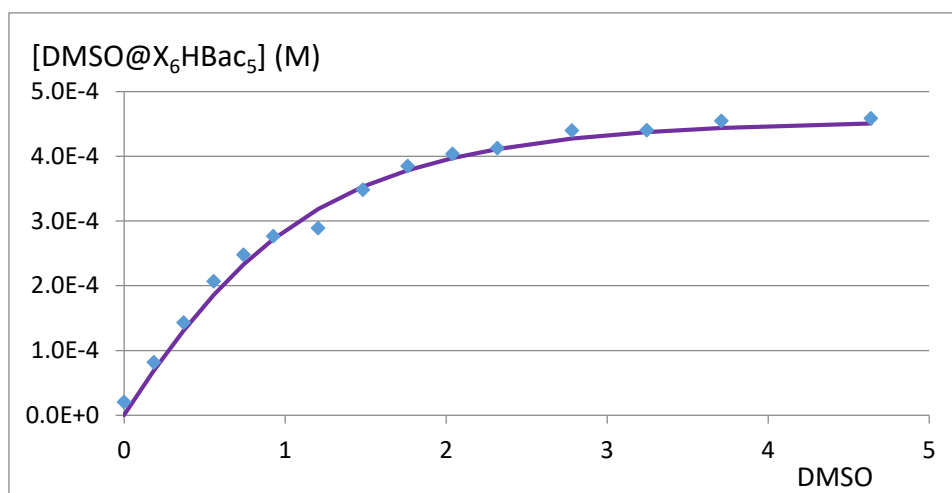


Figure 41. Titration curve for the formation of **DMSO@X₆HBac₅** inclusion complex in C₆D₆ at 298 K ([X₆HBac₅]₀ = 5.5 × 10⁻⁴ M). Diamonds are experimental points. The curve is a simulation of the expected concentration of **DMSO@X₆HBac₅** for the the calculated association constant $K_a = 4.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$.

NMR studies of closed boxes X₆Bac₅Boc and X₆Bac₃Boc₃

Molecular boxes **X₆Bac₅Boc** and **X₆Bac₃Boc₃** possess similar structural and conformational features than the previous box **X₆Boc₆** but with greater solubility (*i.e.* up to ten-fold higher solubility in chlorinated solvents, **X₆Bac₅Boc** displays greater solubility than **X₆Bac₃Boc₃**). Their NMR spectra are, however, more complicated because of their lower symmetry (*i.e.* C₅ for their most symmetric conformers and C₁ otherwise) and the presence of multiple conformers in slow exchange rate on the chemical shift time-scale as proven by the high number of EXSY correlations observed in a 2D ROESY spectrum (Figure 42).

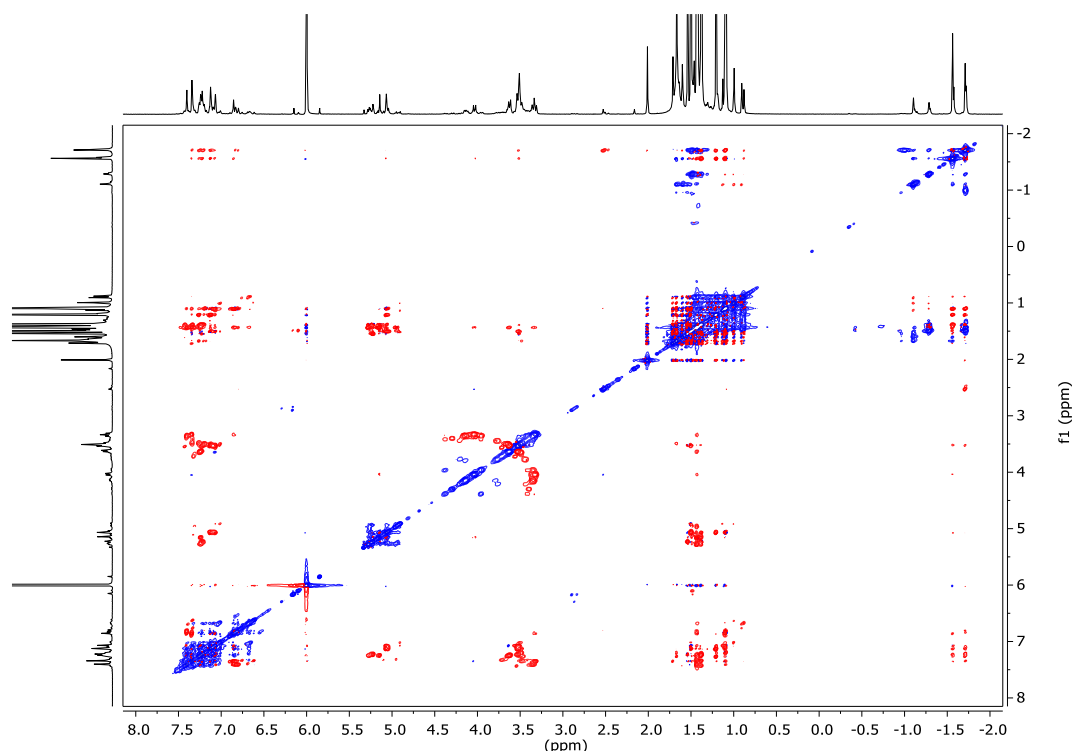


Figure 42. Symmetrized ROESY spectrum of **X₆Bac₅Boc** (τ_m : 400 ms, 600 MHz, (CDCl₂)₂, 298 K). NOE correlations are in red. EXSY correlations are in blue.

We have previously shown that X_6Boc_6 includes one of its own Boc group when studied in $(CDCl_2)_2$, a solvent too big to fit inside its cavity. In the case of X_6Bac_5Boc , four major conformers are observed in $(CDCl_2)_2$. They result from the self-inclusion of the different Bac and Boc groups as depicted by the four intense peaks observed in high fields (Figure 43). The 1H - ^{13}C HMBC NMR spectrum shows that the self-inclusion of the single Boc group is favored over the five Bac groups. High temperature experiments were conducted in order to accelerate conformational exchanges but only broad signals near coalescence were observed at 403 K, our probe maximum working temperature (Figure 44). Several conformers are also observed in CD_2Cl_2 which is small enough to be encapsulated by X_6Bac_5Boc (Figure 45). These conformers correspond most likely to the $CD_2Cl_2@X_6Bac_5Boc$ inclusion complex because only traces of self-included *t*Bu groups are observed. Moreover, we suspect the presence of few aromatic subunits in a *syn* orientation relationship, in agreement with the δ 1H and δ ^{13}C of the few methylene bridges whose 1H signals are apart from each other ($\Delta\delta$ $^1H > 0.5$ ppm, δ $^{13}C \approx 27$ ppm, cf. Chapitre I.4.B). This result contrasts with what was observed in the case of $CD_2Cl_2@X_6Boc_6$ for which a single D_{3d} symmetric 1,3,5-alternate conformer was observed. This can be explained by the ability of Bac groups to self-associate through multiple H-bonding networks preventing the sole formation of the 1,3,5-alternate conformer of X_6Bac_5Boc .

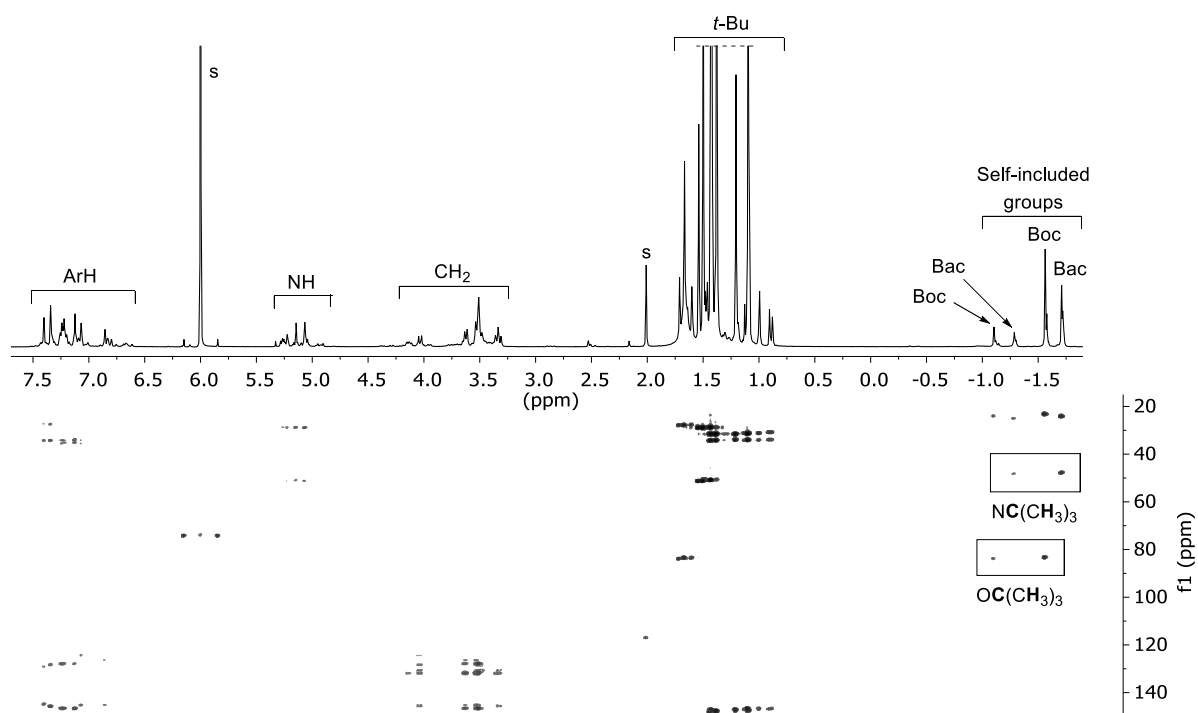


Figure 43. 1H and HMBC NMR spectra of X_6Bac_5Boc (14.1 T, $(CDCl_2)_2$, 298 K). s = residual solvents.

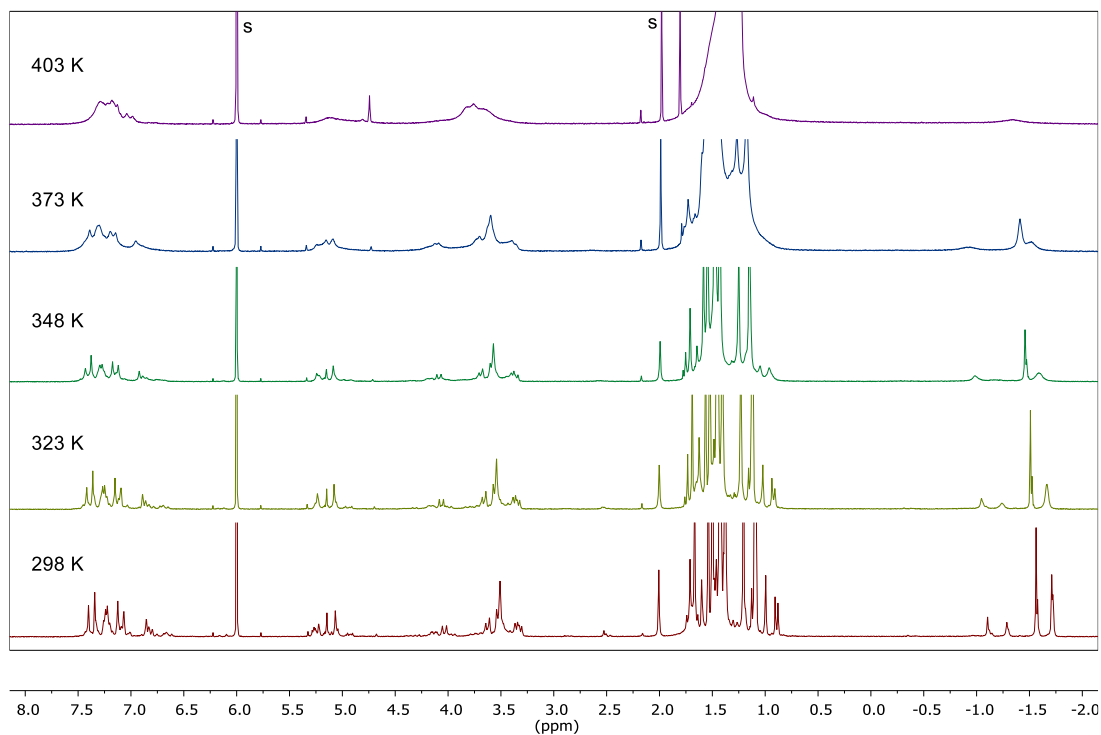


Figure 44. VT ^1H NMR spectra of $\text{X}_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ (400 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$). s: residual solvents.

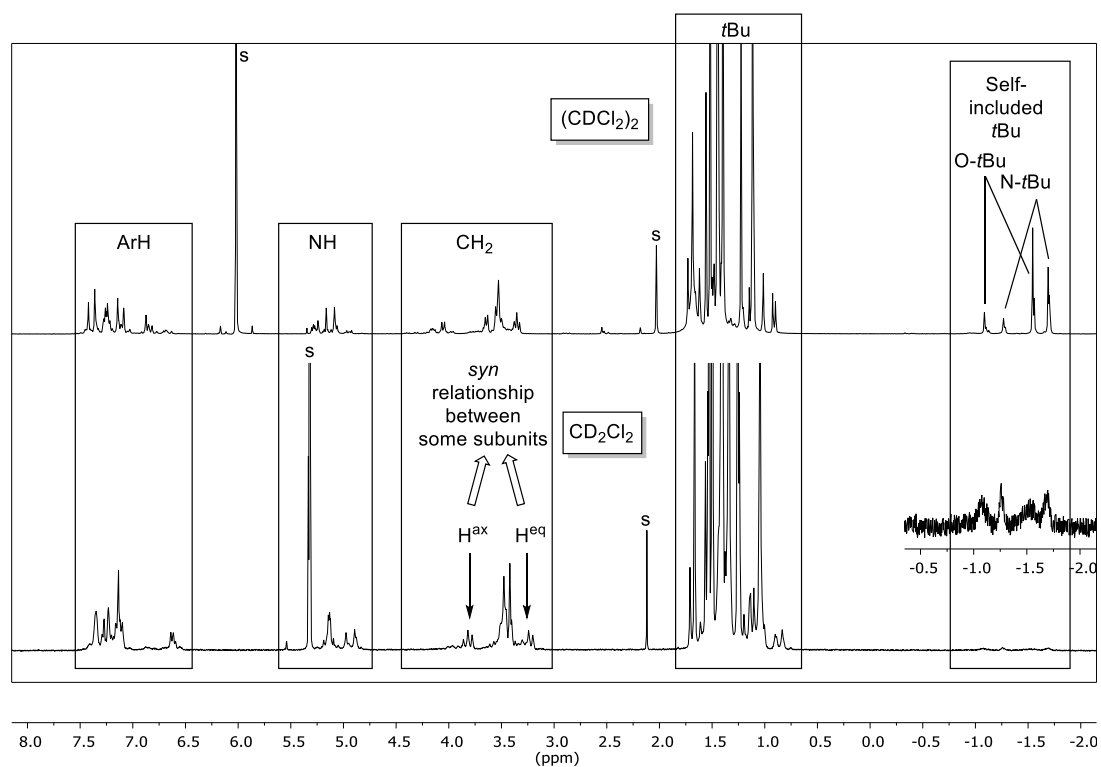


Figure 45. ^1H NMR spectra of $\text{X}_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ (Top: 600 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K; Bottom: 400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K). s: residual solvents.

Solution state NMR analyses of $\text{X}_6\text{Bac}_3\text{Boc}_3$ show similar features than its analogous compound $\text{X}_6\text{Bac}_5\text{Boc}$.

The recognition properties of **X₆Bac₅Boc** and **X₆Bac₃Boc₃** in solution have been studied by NMR spectroscopy at 298 K in (CDCl₂)₂ to avoid competition between solvent and guest inclusion. For comparison purpose with **X₆Boc₆**, the complexation of DMSO was studied (Figure 46). The in-out guest exchange is slow on the chemical shift time scale. Thus, association constant determination can be easily achieved through integration of free guest (G), included guest (G@H) and host (H) signals to measure their respective concentrations, even for small association constants.

$$K_a = \frac{[G@H]}{[G] \cdot [H]} = \frac{[G@H]}{[G] \cdot ([H]_{tot} - [G@H])}$$

The following association constants were determined: $K_a = 8 \text{ M}^{-1}$ for **X₆Bac₅Boc** and $K_a = 3 \text{ M}^{-1}$ for **X₆Bac₃Boc₃** (errors estimated $\pm 15\%$). These constants are two orders of magnitude higher than the constant for **X₆Boc₆** (*i.e.* 0.08 M^{-1} in (CDCl₂)₂ at 298 K).²¹ Interestingly the complexation constants are increasing concomitantly with the increasing number of H-bond donor Bac groups. Again, it shows that the addition of H-bond donor groups can improve the recognition properties of this kind of molecular box. We did not further study **X₆Bac₃Boc₃** recognition properties because its analogue **X₆Bac₅Boc** is more suited for host–guest studies due to its higher solubility and higher number of H-bond donor Bac groups.

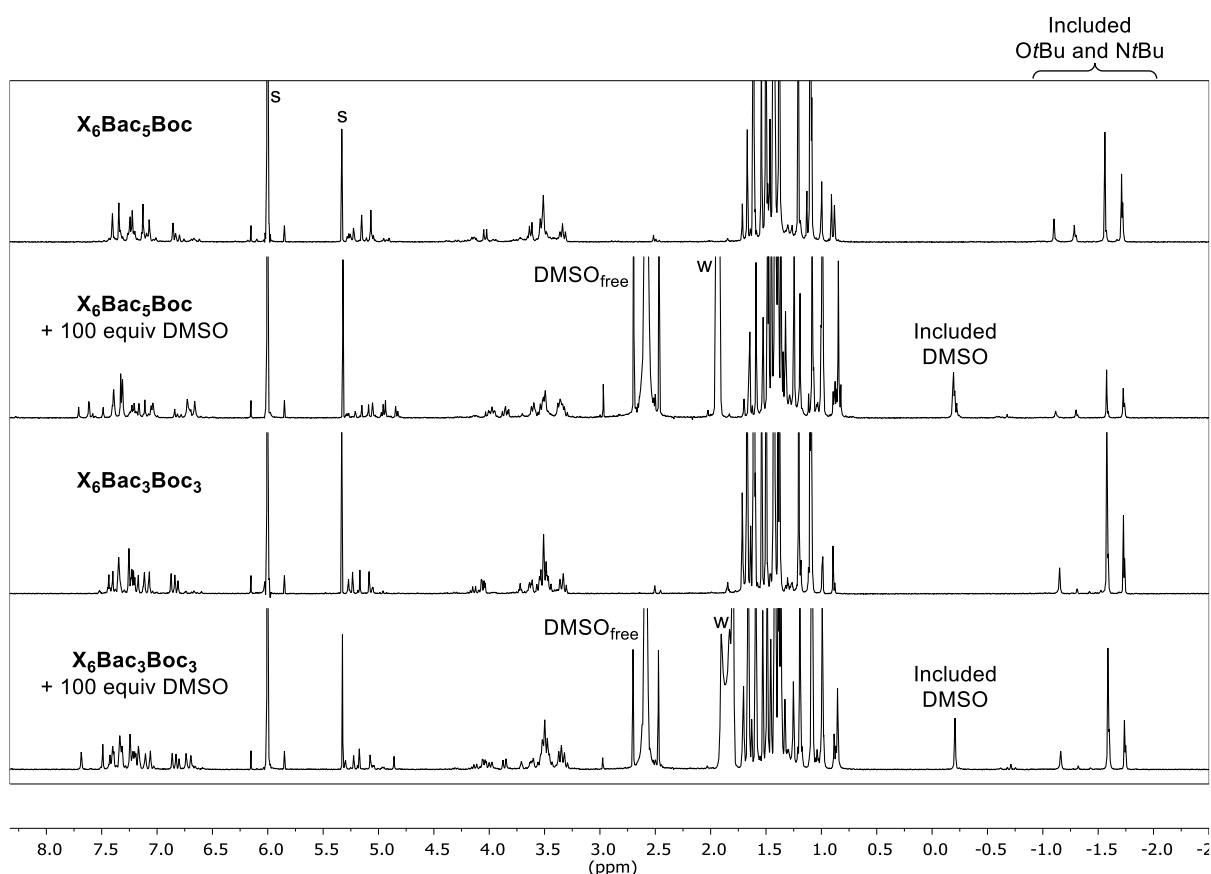


Figure 46. ¹H NMR spectra of **X₆Bac₅Boc** and **X₆Bac₃Boc₃** with and without DMSO (600 MHz, (CDCl₂)₂, 298 K). s: residual solvents. w: water. Included Bac and Boc groups integrals are diminishing upon addition of DMSO.

Complexation of SF₆ and CO₂, two potent greenhouse gases small enough to fit inside these boxes cavities, was studied for the bulkiest and most soluble box **X₆Bac₅Boc**. Experiments were done in

(CDCl₂)₂ under high pressures (*i.e.* up to 12 bar) of corresponding gases to increase guest concentrations.

Concentration of free SF₆ ([SF₆] = 105 mM), host **X₆Bac₅Boc** ([**X₆Bac₅Boc**]_{tot} = 4.09 mM) and the inclusion complex ([**SF₆@X₆Bac₅Boc**] = 7.47 × 10⁻² mM) were measured through quantitative ¹⁹F and ¹H NMR ((CDCl₂)₂, 298 K) using external referencing (see Figure 47 for ¹⁹F NMR spectra). The association was calculated as $K_o = 0.2 \text{ M}^{-1}$ (error estimated ±15%). This value is similar, yet slightly smaller, to the association constant for the encapsulation of SF₆ by **X₆Boc₆** determined previously (*i.e.* 0.9 M⁻¹ in (CDCl₂)₂ at 298 K).²¹ ¹H NMR spectra of **X₆Bac₅Boc** are very similar with or without SF₆ because (i) the concentration of the inclusion complex **SF₆@X₆Bac₅Boc** is very small compared to the free host **X₆Bac₅Boc** (*i.e.* 2 orders of magnitude), and (ii) signals corresponding to the complex are overlapping with the high number of free host signals. The only difference observed is the slightly lower integration value of the self-included *t*Bu region indicating the decreasing concentration of free **X₆Bac₅Boc** upon addition of SF₆. Several signals of included SF₆ are observed in ¹⁹F NMR spectra (Figure 47). This is likely due to the formation of different conformers of **SF₆@X₆Bac₅Boc** complexes similarly to what was observed for **CD₂Cl₂@X₆Bac₅Boc**.

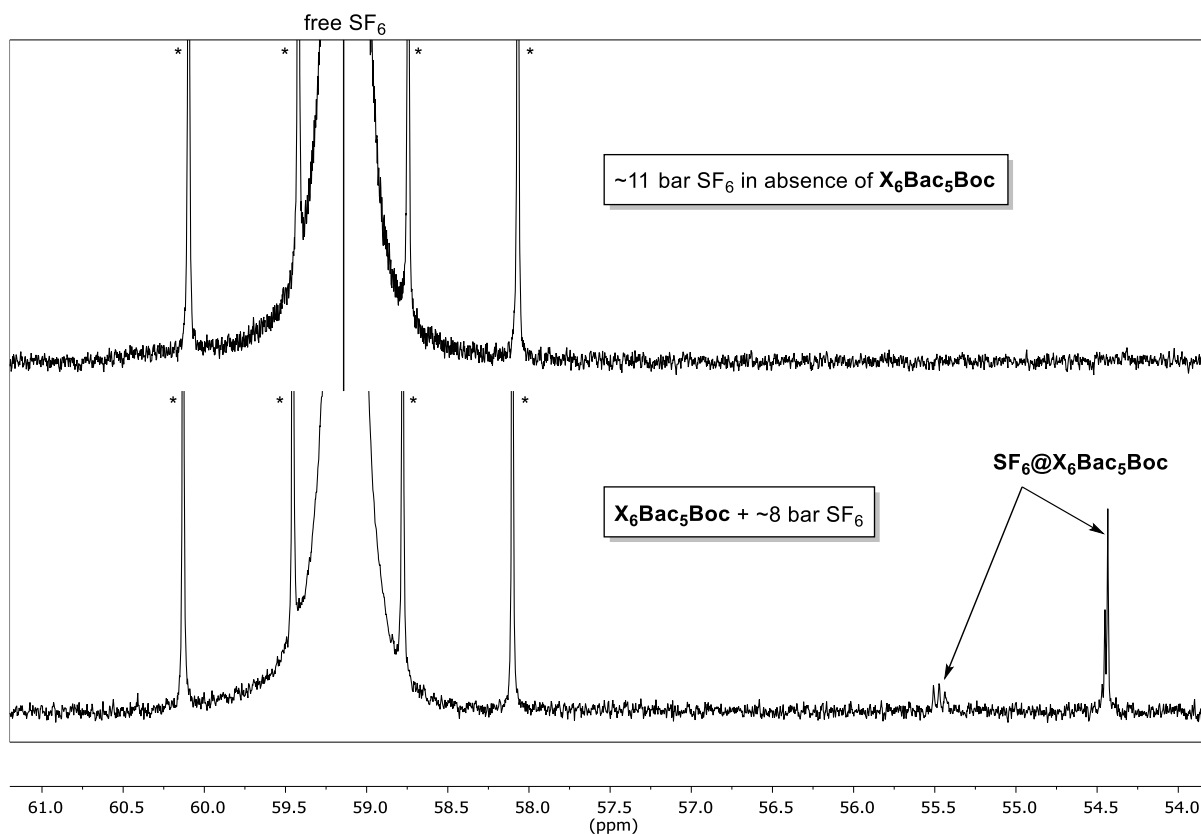


Figure 47. ¹⁹F NMR spectra of SF₆ in absence (top) and presence (bottom) of molecular box **X₆Bac₅Boc** (376 MHz, (CDCl₂)₂, 298 K). *: ³³S satellites peaks. Chemical shifts scale was not calibrated.

Unfortunately, complexation of CO₂ was not observed even with the use of enriched ¹³CO₂ and ¹³C NMR experiments. This is probably due to a very small association constant. Fortunately, such small association constants are not an issue for guest encapsulation in the solid state as shown below.

Boxes crystallogenes and crystal properties

Similarly to compound **X₆Boc₆**, we have observed that the new boxes can crystallize easily. For example, we could observe the growth of single crystals in few minutes by evaporation at room temperature of a solution of **X₆HBac₅** in CH₂Cl₂, a solvent that can fit inside the cavity. Large-sized long shaped crystals (*i.e.* over 1 cm long) can also be produced by slow evaporation (*i.e.* overnight) of a solution of **X₆HBac₅** on the gram scale. Surprisingly, XRD of single crystals of **X₆HBac₅** obtained in CH₂Cl₂ showed a particular orientational disorder. Indeed, data collected on a Gemini Oxford Ruby diffractometer using Cu radiation (apparatus α) showed an electron density matching an apparent D_{3d} symmetric compound bearing six Bac groups (Figure 48a) but did not show the expected unfunctionalized phenol unit. The use of the more advanced Agilent SuperNova Dual diffractometer using Cu radiation (apparatus β) for XRD revealed the electron density of the remaining phenolic unit scattered in all six possible positions of the calixarene (Figure 48b) such as the observed electron density pattern is the overlapping of six different orientations of compound **X₆HBac₅** in a 1,3-alternate conformation (Figure 48c). Similar behavior has already been described in the field of calixarenes.⁸⁷ Data collected were of poor quality due to this disorder and we were unable to clearly determine which guest is included inside the calixarene even though it is most likely the solvent of crystallization CH₂Cl₂.

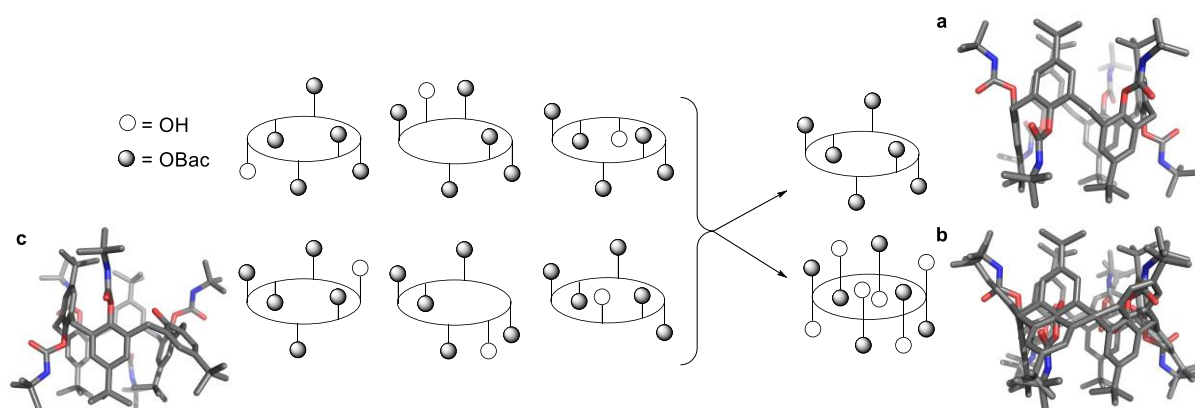


Figure 48. Left: Structure of host **X₆HBac₅** in the solid state (crystals obtained from CH₂Cl₂ solution) and representation of its six possible orientations in the crystalline cell. Right: apparent X-ray structures obtained a) from apparatus α and b) from the more advanced apparatus β . Solvent molecules and hydrogen atoms are not displayed for clarity purpose. c) Structure in a single orientation isolated from the six overlapping orientations.

Gas sequestration in the solid state

Taking into account the host–guest and crystallization properties of the bulkiest boxes **X₆Boc₆** and **X₆Bac₅Boc**, we decided to test the concept of gas sequestration in the solid state proposed in the previous section (*cf.* Chapitre III.3.A, Schéma 28). Indeed, even if guests are weakly bound by these receptors, the ability of these systems to crystallize upon guest inclusion can drive the equilibrium toward the formation of inclusion complexes in accord with Le Chatelier’s principle. Included guests should then be completely sequestered considering that these boxes do not display any opening and require a heavy conformational change to release the guests. Nevertheless, guest release can simply be achieved through dissolution of the corresponding inclusion complex crystals.

⁸⁷ P. M. Marcos, F. A. Teixeira, M. A. P. Segurado, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, G. Brancatelli, S. Geremia, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6497-6505.

We thus developed two crystallogenes methods for gas encapsulation and sequestration by molecular boxes X_6Boc_6 and X_6Bac_5Boc :

Method A: Evaporation of the solvent of a solution of molecular box at room temperature under a flow of gas. The gas flow should not be directed toward the solution surface to avoid perturbations preventing an efficient crystallogenes.

Method B: Cool-down the molecular box solution under a pressure of the gas to be encapsulated. This method is better due to the lower gas consumption and the control over the temperature allowing a slower crystallogenes to obtain single crystals of better quality.

We first tested method A using 1,2-dichloroethane as solvent with molecular box X_6Bac_5Boc and CO_2 but this led to the encapsulation of the solvent instead of CO_2 . XRD analysis of the corresponding $(CH_2Cl)_2@X_6Bac_5Boc$ inclusion complex single crystals showed that $(CH_2Cl)_2$ fits inside the cavity in a gauche conformation (Figure 49).

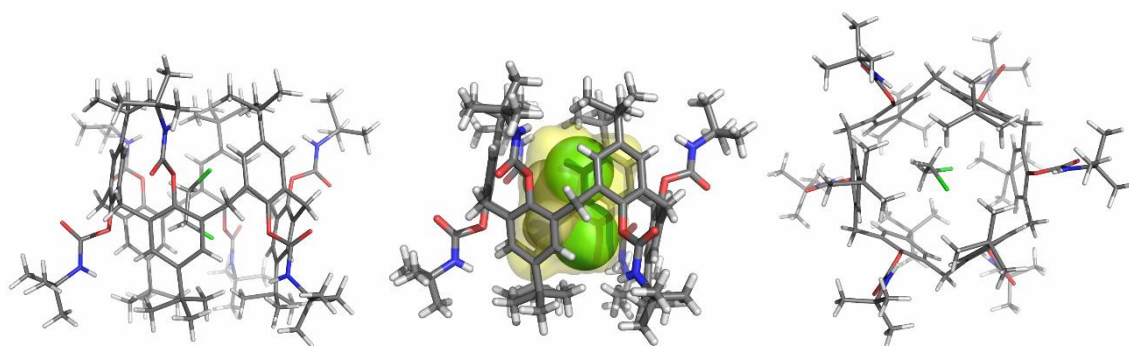


Figure 49. Crystal structure of $(CH_2Cl)_2@X_6Bac_5Boc$ inclusion complex. Left: stick representation from a side view. Middle: Inner cavity surface (probe radius = 1.0 Å). Right: stick representation showing the gauche conformation of the guest. External solvent molecules were removed for clarity purpose. The Boc and Bac groups of the calixarene are not differentiated due to conformational disorder.

We thus switched for 1,1,2,2-tetrachloroethane which is bigger and cannot fit inside the cavity of molecular boxes X_6Boc_6 and X_6Bac_5Boc as shown by NMR experiments performed in $(CDCl_2)_2$. This led successfully to the formation of $SF_6@X_6Boc_6$, $CO_2@X_6Bac_5Boc$, and $SF_6@X_6Bac_5Boc$ crystals through crystallogenes methods A and/or B. For method B: saturated solutions of receptor X_6Boc_6 or X_6Bac_5Boc in $(CHCl_2)_2$ were set under a 2 bar pressure of CO_2 or SF_6 and cooled down to 253 K overnight.

Single crystals of $CO_2@X_6Bac_5Boc$ and $SF_6@X_6Bac_5Boc$ inclusion complexes made through method A were analyzed by XRD (Figure 50). These three crystal structures show similar orientational disorder as crystal structures of X_6HBac_5 therefore the position of the Boc group is averaged with the five Bac groups of X_6Bac_5Boc . Hence a high R factor is obtained for all these structures.

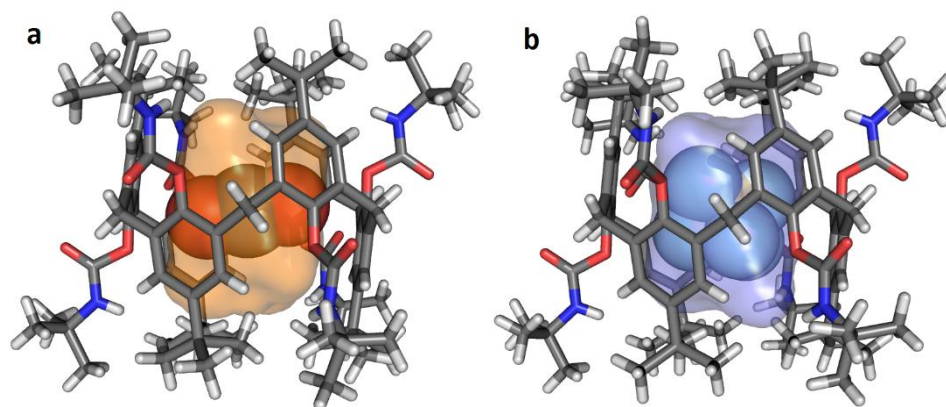


Figure 50. Crystal structures of (a) $\text{CO}_2@X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ and (b) $\text{SF}_6@X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ inclusion complexes. The Boc group cannot be distinguished from Bac groups due to orientational disorder similarly to compound $X_6\text{HBac}_5$. Inner cavity surfaces are displayed showing the occupancy for each guest (probe radius = 1.0 Å). Solvent molecules (*i.e.* (CH_2Cl_2)) were removed for clarity purpose.

Even though multiple conformers are observed in solution for $X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ inclusion complexes (*vide supra* for $\text{CD}_2\text{Cl}_2@X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ and $\text{SF}_6@X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$), only the 1,3,5-alternate conformer with high apparent symmetry and prone to a better packing is observed in the solid state as expected. Cavity volume calculations done with the PLATON software⁸⁸ have shown slight changes in cavity volumes ranging from 147 to 151 Å³ depending on the included guests. Corresponding packing coefficient for (CH_2Cl_2) , SF_6 and CO_2 are respectively 50, 44 and 27 %. Considering the ideal packing coefficient values of 55 % for liquids and 40 % for gaseous guests according to Rebek (*cf.* Chapitre III.1.C),^{70,71} packing coefficient are slightly over and under the ideal values for SF_6 and 1,2-dichloroethane, respectively. CO_2 is also included within box $X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ despite the low packing coefficient calculated (27 vs 40 % for the ideal value). Such variation in cavity volume indicates that guest encapsulation goes through an induced-fit process with slight conformational variations for this molecular box. It is noteworthy that crystal structures containing SF_6 are rare, even more so inside a cavity and/or in absence of metals.^{76,89,90} Indeed the structure of $\text{SF}_6@X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ is the second reported in the literature which is metal free. On the other hand, crystal structures with CO_2 are more commonly described but this is one of the few metal-free carbon dioxide complexes and the first of these complexes in which CO_2 is completely encapsulated within a single molecular receptor.⁹¹

⁸⁸ A. L. Spek, *Acta Cryst.* **2009**, *D65*, 148-155. Probe radius = 1.2 Å; Grid step = 0.1 Å; Atomic radii: C = 1.70 Å; H = 1.20 Å; N = 1.55 Å; O = 1.52 Å.

⁸⁹ K. N. Green, S. P. Jeffery, J. H. Reibenspies, M. Y. Darensbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6493-6498.

⁹⁰ T. Hasell, M. Miklitz, A. Stephenson, M. A. Little, S. Y. Chong, R. Clowes, L. Chen, D. Holden, G. A. Tribello, K. E. Jelfs, A. I. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1653-1659.

⁹¹ a) H. Gies, *Z. Kristallogr.* **1983**, *164*, 247-257. b) K. Hirotsu, S. Kamitori, T. Higuchi, I. Tabushi, K. Yamamura, H. Nonoguchi, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recog. Chem.* **1984**, *2*, 215-222. c) H. Tsue, H. Takahashi, K. Ishibashi, R. Inoue, S. Shimizu, D. Takahashi, R. Tamura, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 1021-1026. d) Y. Miyahara, K. Abe, T. Inazu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3020-3023. e) K. A. Udachin, I. L. Moudrakovski, G. D. Enright, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 4636-4643. f) S. S. Martin, S. Marre, P. Guionneau, F. Cansell, J. Renouard, V. Marchetto, C. Aymonier, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13473-13478. g) C. S. Clarke, D. A. Haynes, J. M. Rawson, A. D. Bond, *Chem. Commun.* **2003**, 2774-2775. h) H. Kim, Y. Kim, M. Yoon, S. Lim, S. M. Park, G. Seo, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12200-12202. i) D. E. Palin, H. M. Powell, *J. Chem. Soc.* **1947**, 208-221. j) T. Jacobs, V. J. Smith, L. H. Thomas, L. J. Barbour, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 85-87.

Dissolution of $\text{SF}_6@X_6\text{Boc}_6$ crystals (method B) in $(\text{CDCl}_2)_2$ followed by ^{19}F NMR spectroscopy experiments showed a slow release of SF_6 over time starting with included SF_6 signal proving that SF_6 is inside the cavity in the solid state (Figure 51).

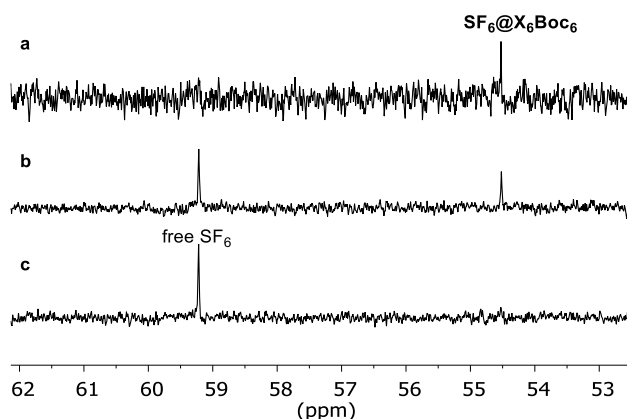


Figure 51. ^{19}F NMR spectra (367 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K) showing the SF_6 release from $\text{SF}_6@X_6\text{Boc}_6$ complex in solution over time. a) 64 scans from 5 and 10 minutes after solvent addition on single crystals; b) 512 scans from 10 to 35 minutes; c) 512 scans from 45 to 70 minutes.

The same experiment was done with $\text{SF}_6@X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ crystals made through both methods A and B showing once again SF_6 release upon dissolution (see Figure 52 for crystals made through method B). In the case of $\text{SF}_6@X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ however, we directly observed a signal of free SF_6 by ^{19}F NMR spectroscopy indicating that the conformational change required for the guest release is faster for molecular box $X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ than it is for $X_6\text{Boc}_6$. Interestingly, even crystals stored at room temperature and atmospheric pressure for several months or stored under low pressure (*i.e.* 0.1 mbar) for 17 hours led to the release of SF_6 upon dissolution (Figure 52), showing that the included gas is completely sequestered in the solid state with no way out, as expected for such bulky molecular box devoid of any opening.

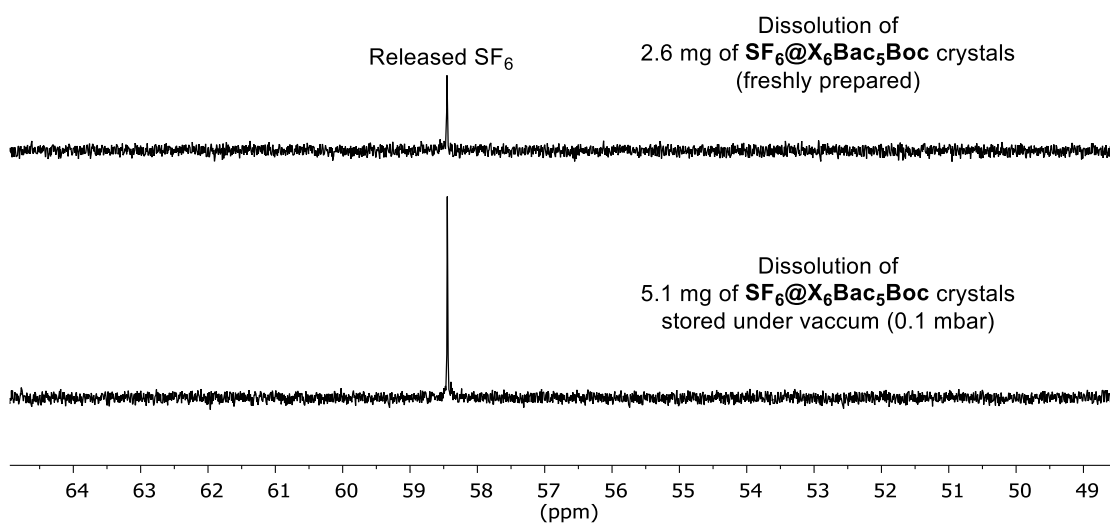


Figure 52. ^{19}F NMR spectra showing the release of SF_6 from $\text{SF}_6@X_6\text{Bac}_5\text{Boc}$ crystals (376 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K, 512 scans from 10 to 35 minutes after putting crystals into solvent). Both spectra are displayed with the same vertical scaling. Crystals sample were made through crystallogenesis method B. Top: the sample was dissolved after crystallogenesis without special treatment. Bottom: the sample was stored under a pressure of 0.1 mbar for 17 hours before dissolution.

Lastly, IR experiments were led on an ATR apparatus to detect the presence of CO₂ in various samples of **X₆Bac₅Boc**. These experiments revealed that solid obtained from evaporation of CH₂Cl₂ solutions (*i.e.* a solvent small enough to fit inside the cavity) do not show any CO₂ vibrational band while solid obtained from evaporation of a (CHCl₂)₂ solution under air show small amounts of CO₂ and finally samples of **CO₂@X₆Bac₅Boc** crystals show higher amounts of CO₂ (Figure 53). These results suggest that atmospheric CO₂ is captured by molecular box **X₆Bac₅Boc** during precipitation or crystallization in absence of a solvent small enough to be a competing guest.

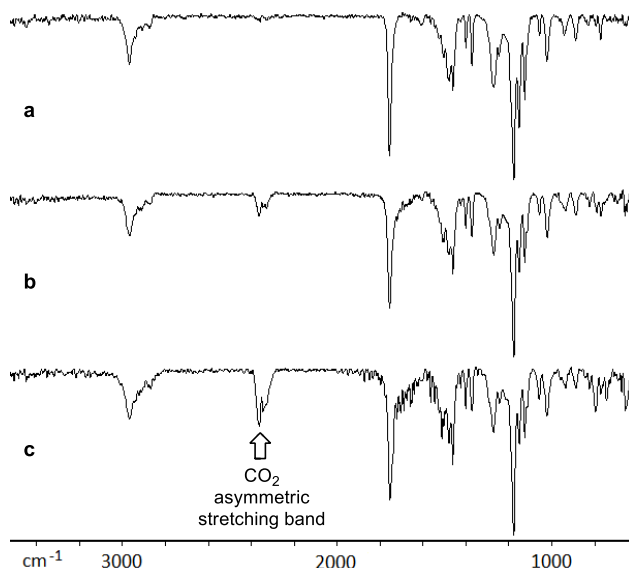


Figure 53. IR absorbance spectra (ATR) of a) molecular box **X₆Bac₅Boc** dried from a solution in CH₂Cl₂ under air, b) molecular box **X₆Bac₅Boc** dried from a solution in (CHCl₂)₂ under air, and c) crystals of **CO₂@X₆Bac₅Boc** obtained through method A and washed with acetone before analysis.

As shown by these various results, the concept of trapping gases in the solid state through crystallization of gas inclusion complexes is validated.

Unfortunately, these calix[6]arene-based molecular boxes are not fit for practical applications (*e.g.* gas trapping in industrial processes) because of their low solubility in most solvents. The concept, however, is still valid and could be extended to other molecular boxes.

4. Conclusion et perspectives du Chapitre III

Nous avons développé diverses boîtes moléculaires dérivées de calixarènes portant des groupes encombrant (Bac et/ou Boc) fermant les extrémités des cavités polyaromatiques. Ces boîtes peuvent accueillir des invités au sein de leur cavité et les isoler du milieu externe. Nous pouvons donc les classer comme containers moléculaires.

D'un part, le calix[4]arène **X₄Bac₄** possédants deux sites de complexations distants et identiques s'est révélé être un complexant spécifique pour l'eau en raison d'une excellente complémentarité entre l'eau et des caractéristiques géométriques et électroniques de ces sites de complexation (*i.e.* volume cavitaire adapté à l'eau et formation de deux liens N-H...O et deux liens O-H...π pour chaque molécule d'eau incluse).

Ce récepteur à eau pourrait être utilisé comme distributeur de D₂O. En effet, il serait envisageable de stocker du D₂O à l'état solide sous la forme du complexe d'inclusion **X₄Bac₄⊃2D₂O** pour ensuite en ajouter une quantité connue et précise dans une solution par pesée du solide. Une autre application serait le transport membranaire sélectif et contrôlé de l'eau. En effet, le transport membranaire de l'eau se fait actuellement par canaux transmembranaires permettant un passage continu et rapide de l'eau alors que l'utilisation du **X₄Bac₄** comme transporteur permettrait de limiter la vitesse de passage de l'eau à travers la membrane pour un meilleur contrôle. La présence de huit groupes *t*Bu nous permet d'attendre une lipophilie suffisante pour passer à travers les membranes lipidiques tout en masquant le caractère lipophile de l'eau incluse.⁹²

D'autre part, le calix[6]arènes **X₆HBac₅**, qui est une boîte moléculaire présentant une petite ouverture, a été exploité pour la synthèse des boîtes fermées **X₆Bac₅Ac** et **X₆Bac₅Boc**. Le **X₆HBac₅** s'est révélé être un récepteur à petites molécules accepteuses de liens H tandis que le **X₆Bac₅Ac** est un récepteur à IMI et *a priori* à petites molécules donneuses de liens H plus généralement. Le **X₆Bac₅Boc**, structurellement assez proche du **X₆Boc₆** précédemment développé à l'ULB, présente une faible affinité pour les différentes espèces assez petites pour entrer dans sa cavité. Il présente toutefois une solubilité accrue et une meilleure affinité pour les invités accepteurs de liens H que son congénère **X₆Boc₆**. Les propriétés de ces deux boîtes tant au niveau du mécanisme de complexation original de type porte pivotante, que de leur capacité à cristalliser facilement ont permis de développer un concept original pour le piégeage de gaz à l'état solide avec possibilité de libération des gaz par simple solubilisation.

⁹² Y. Huo, H. Zeng, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 922-930.

Chapitre IV. Caractérisation avancée des calixarènes par spectroscopie de RMN

1. Introduction

Au cours des travaux présentés dans les chapitres II et III, nous avons synthétisé de nombreux calixarènes qui ont dû être identifiés et parfois caractérisés de manière plus détaillée au niveau de la conformation adoptée en solution ou des propriétés hôte–invité. La spectroscopie de RMN est un outil puissant pour caractériser ces différents aspects des calixarènes comme nous l'avons vu brièvement dans l'introduction générale (*cf.* Chapitre I.4). Néanmoins, la caractérisation des composés de faible symétrie (*e.g.* C_1 ou C_s comme la plupart des calixarènes présentés ici) est loin d'être triviale compte tenu du nombre important de signaux, possiblement superposés, observables en RMN ^1H et ^{13}C répartis à travers quelques régions spectrales, chacune correspondant à un intervalle de déplacement chimique relativement réduit. En effet les calixarènes, comme les autres macrocycles oligomériques, possèdent de nombreuses fonctions identiques et différenciées par de faibles variations de leur environnement chimique et magnétique.

Malgré cela, les différents calixarènes présentés ici ainsi que des calixarènes de chiralité inhérente synthétisés par Sara Zahim au sein du LCO⁴⁵ (Figure 54) ont pour la plupart été caractérisés selon une procédure unique qui, *a priori*, est applicable à tout autre calixarène ne comportant que peu ou pas d'élément de symétrie, pour autant que le spectre ^1H présente des signaux fins et résolus correspondant à une conformation largement majoritaire (ce résultat peut être obtenu en modifiant les conditions d'analyse, *cf.* Chapitre I.4.A). La procédure nécessiterait évidemment de légers ajustements pour des calixarènes présentant des spécificités structurales telles que la présence de groupes fonctionnels sur les positions *mé*ta ou les méthylènes pontants.

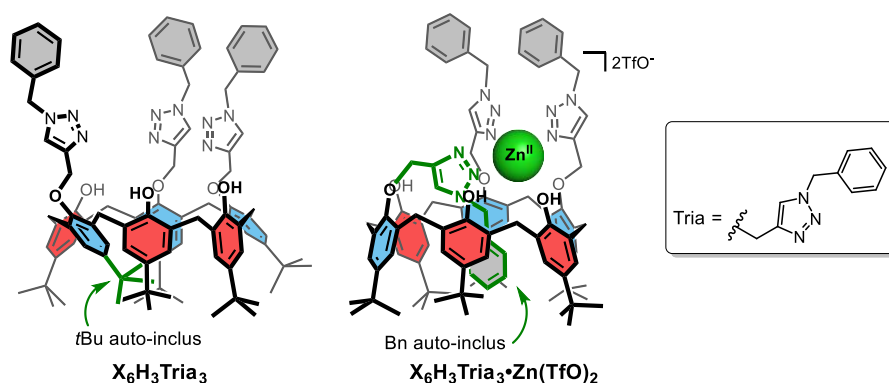


Figure 54. Structure du calix[6]arène de chiralité inhérente $\text{X}_6\text{H}_3\text{Tria}_3$ et du complexe zincique correspondant. Les conformations adoptées en solution (CDCl_3 , 298 K) ont été déterminées par spectroscopie de RMN.

Cette procédure, décrite plus bas, exploite le spectre ^1H à 1D, les spectres à 2D homonucléaires ^1H - ^1H de type dqfCOSY et ROESY (temps de mélange fixé à 400 ms) ainsi que les spectres à 2D hétéronucléaires ^1H - ^{13}C de type HSQC édité et HMBC 8Hz. Les spectres à 2D ont été relevés, dans la mesure du possible, avec une résolution élevée pour la seconde dimension (512 incréments selon t1). La procédure n'exploite pas de spectres ^{13}C à 1D. Les déplacements chimiques ^{13}C sont déterminés indirectement via les spectres HSQC édités et/ou HMBC. Ces spectres permettent aussi d'identifier le déplacement chimique de carbones quaternaires (détectés dans le spectre HMBC mais pas dans le spectre HSQC édité), secondaires (signal de corrélation négatif dans le spectre HSQC édité) et tertiaires

⁴⁵ S. Zahim, R. Lavendomme, O. Reinaud, M. Luhmer, G. Evano, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1950-1957.

ou primaires (signal de corrélation positif dans le spectre HSQC édité). Notons que les corrélations HSQC et, en particulier, HMBC peuvent ne pas être détectées si le signal ^1H (ou ^{13}C) est large.

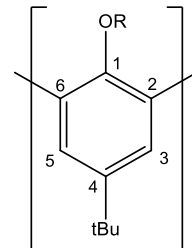
De manière générale, la caractérisation de calixarènes adoptant une conformation asymétrique nécessite :

- l'identification des signaux ^1H des différents types de groupes (Ar-H, CH_2 , *t*Bu et autres groupes présents tels que OH, NH ...) et, quand c'est pertinent et possible, l'identification des signaux ^{13}C ;
- l'identification des signaux $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ des différentes unités ;
- l'identification des signaux $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ d'unités adjacentes ;
- la caractérisation de l'orientation relative des unités adjacentes ;
- la discussion des processus dynamiques d'échange qui seraient éventuellement détectés.

Il peut être nécessaire d'exploiter différents spectres ou données RMN pour chacune de ces étapes. Par exemple, l'identification des signaux ^1H des groupes *t*Bu exploite le spectre ^1H (déplacement chimique, intégrale, multiplicité) et, dans le cas des composés étudiés, le spectre HSQC mais surtout le spectre HMBC afin de déterminer s'il s'agit d'un signal de type Ar-*t*Bu, *t*Bu de Bac, ou *t*Bu de Boc.

2. Caractéristiques typiques des signaux RMN de calixarènes

Les caractéristiques typiques des signaux RMN des différents groupements d'atomes rencontrés dans le cadre de nos travaux sont présentées ci-dessous. Notons que ces valeurs proviennent de 48 composés comprenant des *p-t*Bu/*p*-OH/*p*-H-calix[4, 5 et 6]arènes, des calixquinones, des homooxalixarènes et des homooxalixquinones. Les valeurs de déplacement chimique d'un même type de groupement varient relativement peu pour des structures similaires (*i.e.* même sous-unité calixarénique de type XR, YR, Q ou HQ) malgré le fait que les analyses aient été effectuées à des températures allant de 238 K à 403 K dans différents solvants (*i.e.* CDCl_3 , CD_2Cl_2 , $(\text{CDCl}_2)_2$, DMSO- d_6 , acétone- d_6 , γ compris C_6D_6 ; calibrations faites sur les signaux résiduels des solvants, voir partie expérimentale). Les plus grandes variations proviennent de la formation de liens H et de l'auto-inclusion de groupes fonctionnels. L'orientation relative d'unités adjacentes est également source de variations significatives de déplacement chimique, notamment pour les groupes méthylènes pontants.

Groupe [nombre d'exemples]	δ ^1H (ppm)	multiplicité	J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)	
ArCH ₂ Ar [194]	2,9 – 4,8	s ou d	10,0 – 17,9	26 – 39	
ArCH ₂ O [14]	3,8 – 4,9	s ou d	9,7 – 12,8	62 – 74	
ArCH ₂ Q [10]	3,2 – 4,7	s ou d	13,5 – 13,9	29 – 33	
QCH ₂ O [6]	3,7 – 4,5	s, d ou dd	17,7 (2J) 2,0 – 2,1 (4J)	62 – 69	
QCH ₂ Q [3]	3,2 – 3,6	s ou d	13,4	29 – 32	
Bac CH ₃ [37]	1,0 – 1,6	s	-	28 – 30	
Bac CH ₃ inclus [2]	-1,3 – -1,7	s	-	24 – 25	
Bac C [35]	-	-	-	49 – 52	
Bac C inclus [2]	-	-	-	47 – 48	
Eac CH ₃ [3]	1,2 – 1,4	t	7,1	16	
Eac CH ₃ inclus [1]	-1,7	mult.	n.d.	13	
Eac CH ₂ [3]	3,2 – 3,6	n.d.	n.d.	36 – 37	
Eac CH ₂ inclus [1]	1,1	mult.	n.d.	35	
Bac et Eac NH [37]	4,8 – 8,2	s	-	-	
Eac NH inclus [1]	2,9	t	5,9	-	
Bac et Eac CO [30]	-	-	-	151 – 156	
Boc CH ₃ [2]	1,6 – 1,7	s	-	27 – 28	
Boc CH ₃ inclus [3]	-1,1 – -1,6	s	-	22 – 24	
Boc C [2]	-	-	-	83 – 84	
Boc C inclus [3]	-	-	-	82 – 84	
Boc CO [1]	-	-	-	152 – 153	
Ar-OH (lien H faible ou absent) [10]	4,1 – 5,8	s	-	-	
Ar-OH (lien H moyen) [37]	6,5 – 10,6	s	-	-	
Ar-OH (lien H fort) [4]	13,3 – 15,8	s	-	-	
QH [14]	5,9 – 6,9	s ou d	~2	130 – 136	
	Ar-C 1 [137]	-	-	141 – 158	
	Ar-C 2,6 [41]	-	-	122 – 136	
	Ar-CH 3,5 [221]	6,1 – 7,9	s ou d	2 – 3	122 – 129
	Ar-C 4 [132]	-	-	-	134 – 153
	Ar-tBu C [65]	-	-	-	33 – 35
	Ar-tBu CH ₃ [76]	0,2 – 1,5	s	-	30 – 32

s : singulet ; d : doublet (éventuellement système AB) ; dd : doublet de doublet ; t : triplet ; mult. : multiplet ; n.d. : non déterminé

3. Analyse conformationnelle : Règles « $^1\text{H NMR } \Delta\delta$ » et « single $^{13}\text{C NMR}$ » revisitées

Similairement à ce qui a été décrit par Gutsche et Mendoza (*cf.* Chapitre I.4.B), une étude plus détaillée des méthylènes pontants ArCH_2Ar et ArCH_2Q permet d'isoler des tendances de déplacement chimique liées à l'orientation relative des unités aromatiques/quinones adjacentes (*syn* pour des unités de même orientation, *anti* pour des orientations opposées ; déterminées par ROESY). Le tableau ci-dessous reprend les données observées pour 28 composés calixaréniques étudiés au cours de ces travaux de doctorat. Les composés étudiés dans des conditions d'inversion conformationnelle rapide ont, bien évidemment, été écartés.

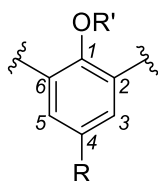
Groupe	Orientation	$\delta ^1\text{H}^a$ (ppm)	$\delta ^1\text{H}^b$ (ppm)	$\Delta\delta ^1\text{H}$ (ppm)	$\delta ^{13}\text{C}$ (ppm)
ArCH_2Ar	<i>syn</i>	3,6 – 4,8	2,9 – 3,9	0,0 – 1,5	26 – 34
ArCH_2Ar	<i>anti</i>	3,4 – 4,6	3,4 – 4,0	0,0 – 0,7	34 – 39
ArCH_2Q	<i>syn</i>	3,4 – 3,9	3,2 – 3,6	0,1 – 0,6	29 – 33
Comparaison avec les règles « $^1\text{H NMR } \Delta\delta$ » de Gutsche et « single $^{13}\text{C NMR}$ » de Mendoza					
ArCH_2Ar	<i>syn</i>			0,7 – 1,0	29 – 33
ArCH_2Ar	<i>anti</i>			0,0 – 0,3	36 – 39

H^a et H^b correspondent respectivement aux protons axial et équatorial en cas d'orientation *syn*. Pour les orientations *anti*

Ce tableau nous montre que les règles de « $^1\text{H NMR } \Delta\delta$ » de Gutsche et « single $^{13}\text{C NMR}$ » de Mendoza ne sont pas respectées pour tous les composés dans les différentes conditions d'analyse. Les tendances sont toutefois similaires : les grands $\Delta\delta ^1\text{H}$ (jusqu'à 1,5 ppm) et $\delta ^{13}\text{C} < 34$ ppm sont généralement indicatifs d'orientation *syn* tandis que les petits $\Delta\delta ^1\text{H}$ (< 0,7 ppm) et $\delta ^{13}\text{C} > 34$ ppm sont généralement indicatifs d'orientation *anti*. Ces observations nous montrent surtout que la valeur de $\delta ^{13}\text{C}$ est plus fiable que $\Delta\delta ^1\text{H}$ pour la détermination des caractéristiques conformationnelles de calixarènes. Les conclusions pouvant être tirées sur base de $\delta ^{13}\text{C}$ proches de 34 ppm doivent toutefois être vérifiées par des expériences de type NOE.

4. Analyse structurale : détermination des substituants sur le petit col des calixarènes

La majeure partie des travaux décrits dans ce manuscrit concerne la fonctionnalisation des positions phénoliques de calixarènes. Le point clé de la caractérisation structurale des produits réside donc dans la détermination de la nature des fonctions portées sur le petit col et leur position relative sur le macrocycle. Il s'avère que les $\delta ^{13}\text{C}$ des carbones *C1* et *C4* des cycles aromatiques du squelette calixarénique sont les plus affectés par la nature du substituant porté par l'oxygène. La nature du substituant en position *para* (*i.e.* liés au *C4*) modifie également considérablement les $\delta ^{13}\text{C}$ des *C1* et *C4*. Nous avons donc répertorié les $\delta ^{13}\text{C}$ des *C1* et *C4* de 42 calixarènes ou homooxalixarènes (comportant éventuellement des unités quinones) selon la nature des substituants portés par l'oxygène lié au *C1* et des substituants en position *para*.



R	OR'	$\delta^{13}\text{C}$ C1 (ppm)	$\delta^{13}\text{C}$ C4 (ppm)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (C1-C4 ppm)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ moyen (ppm)
tBu	OH	146,3 – 154,0	141,4 – 145,3	1,5 – 11,1	5,9
	OH (lien H fort, donneur)	153,4 – 153,8	138,1	15,3 – 15,7	15,5
	O ⁻	157,7	134,9	22,8	22,8
	OMe	150,9 – 154,9	145,3 – 147,8	3,6 – 8,8	6,8
	OCH ₂ R''	148,6 – 154,1	145,4 – 150,4	-0,5 – 8,3	3,6
	OBac	142,1 – 147,7	145,7 – 149,4	-7,2 – 0,3	-2,4
	OEac	143,9 – 145,2	146,6 – 149,5	-5,4 – -2,5	-3,5
	OBoc	145,6 – 146,4	147,2 – 149,0	-2,7 – -1,6	-2,0
H	OTf	141,2 – 143,7	149,7 – 152,2	-10,2 – -6,2	-8,4
	OH	150,7 – 153,0	119,6 – 121,6	29,2 – 33,1	31,0
	OBac	145,0 – 148,6	123,9 – 126,8	19,3 – 24,6	21,5
OH	OH	147,0 – 149,8	148,1 – 149,7	-1,6 – 1,6	0

Bien que plusieurs intervalles de $\delta^{13}\text{C}$ et $\Delta\delta^{13}\text{C}$ se recouvrent, ne permettant donc pas d'associer avec certitude une valeur à une combinaison unique de substituants R et R', nous pouvons noter des tendances marquées. En effet, plus l'oxygène du OR' a un caractère mésomère donneur fort envers le cycle aromatique, plus le $\delta^{13}\text{C}$ du C1 sera élevé, le $\delta^{13}\text{C}$ du C4 sera bas et le $\Delta\delta^{13}\text{C}$ sera grand. Il est donc tout naturel que les intervalles les plus étendus sont observés pour OR' = OH compte tenu de la propension du groupe hydroxyle à former des liens H en tant que donneur modifiant ainsi grandement son caractère mésomère donneur selon la force des liens H formés.

Ces observations, en plus de nous avoir aidé à caractériser la structure des composés étudiés, nous ont permis d'identifier une orientation dans le réseau de liens H intramoléculaires du composé **X₆H₄EtTf** (cf. Chapitre II.5, voir Figure 55).

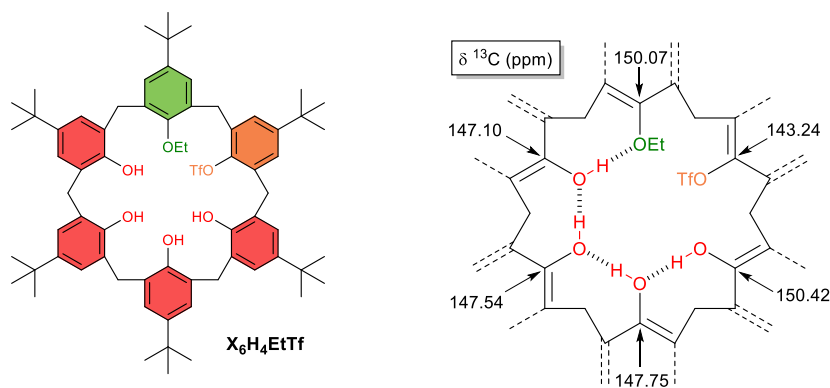


Figure 55. Structure du **X₆H₄EtTf** et orientation du réseau de liens H intramoléculaires suggérée par les données RMN ¹³C.

5. Procédure de caractérisation exemplifiée avec le complexe d'inclusion DMSO@X₆HBac₅

Les principales informations issues des spectres à 2D sont décrites dans les pages qui suivent en prenant comme exemple le complexe **DMSO@X₆HBac₅** en solution dans le C₆D₆; les spectres présentés à titre d'illustration ont été relevés à 14,1T (600 MHz pour le ¹H) et 25°C.

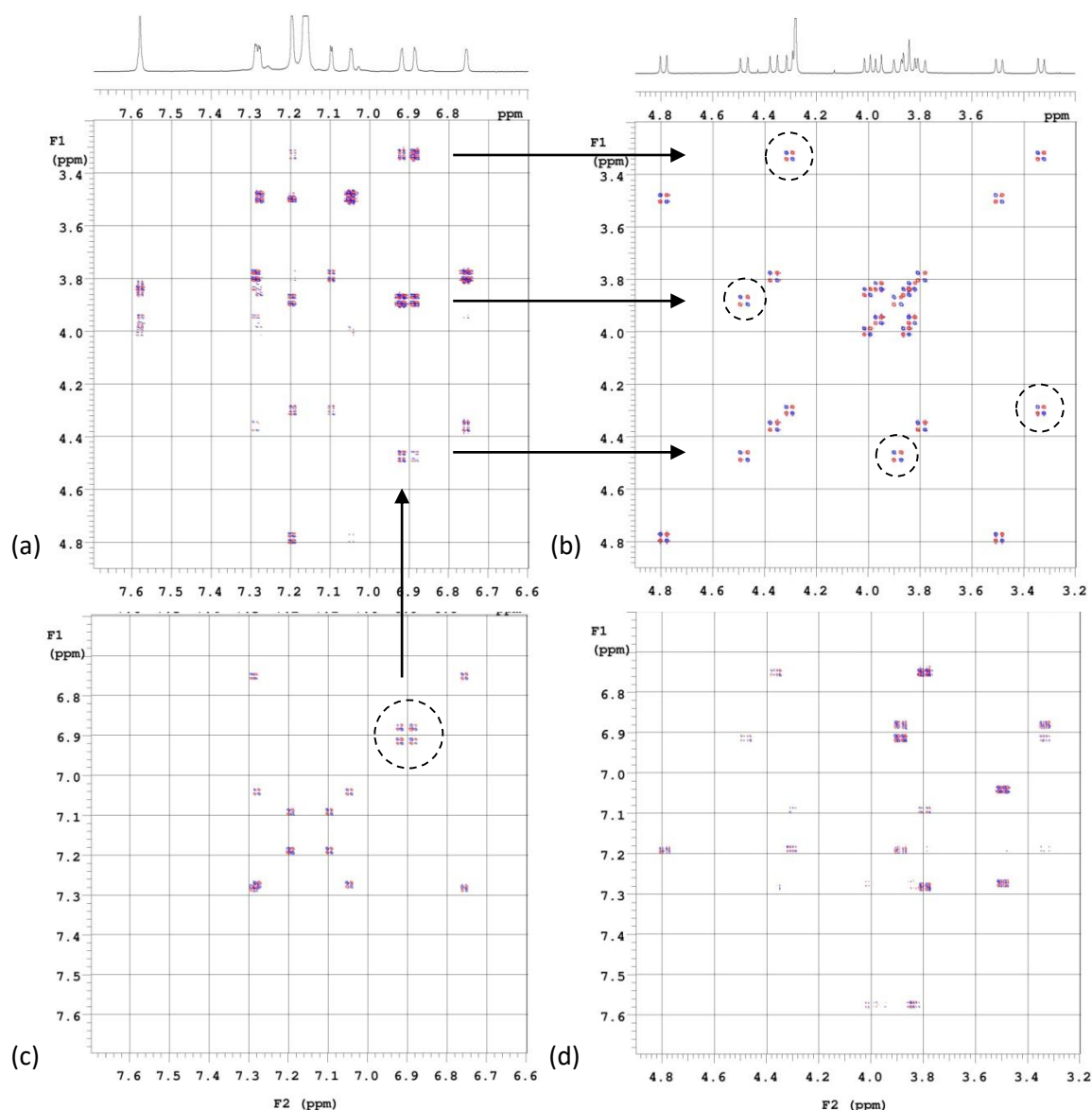
Analyse du spectre dqfCOSY

Le spectre dqfCOSY permet d'identifier aisément les signaux des paires de ¹H méthyléniques (paires de ¹H géminés diastéréotopiques des groupes ArCH₂Ar) via des corrélations intenses de type ²J. Cette identification peut aussi être réalisée via le spectre HSQC et confirmée par le spectre HMBC (*vide infra*).

Le spectre dqfCOSY permet aussi d'identifier les signaux des deux ¹H des unités aréniques (groupes Ar-CH 3,5) via des corrélations, de plus faible intensité, de type ⁴J. Cette identification peut être confirmée par le spectre HMBC (*vide infra*).

Des corrélations de (très) faible intensité peuvent être observées entre des signaux ¹H de méthylènes pontants et des signaux de ¹H aromatiques. Elles peuvent correspondre à des couplages en ⁴J mais également en ⁶J; l'intensité des corrélations ne permet pas d'établir s'il s'agit d'un couplage de type ⁴J ou ⁶J. Ces corrélations peuvent toutefois être exploitées pour identifier les signaux des groupes méthylènes liés à chaque unité arénique (connectivité CH₂ – Ar – CH₂) et/ou confirmer cette identification basée sur le spectre HMBC (*vide infra*).

Quelques conclusions issues du spectre dqfCOSY du complexe **DMSO@X₆HBac₅** sont présentées ci-dessous, à titre d'exemple.



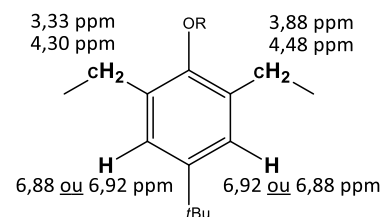
Régions du spectre dqfCOSY du complexe DMSO@X₆HBac₅.

Les ¹H aromatiques dont les signaux sont observés à 6,88 et 6,92 ppm appartiennent à la même unité arénique (cf. région c).

Cette unité arénique est pontée par des groupes méthylènes dont les signaux sont observés à 3,33 ppm, 3,88 ppm et 4,48 ppm (cf. région a). Notons que les 2 signaux aromatiques de l'unité sont corrélés avec ces 3 signaux méthyléniques, ce qui implique qu'au moins une de ces corrélations est de type ⁶J. D'autre part, au moins une corrélation ⁴J n'est pas détectée puisque le signal d'un des 4 ¹H méthyléniques n'est pas impliqué.

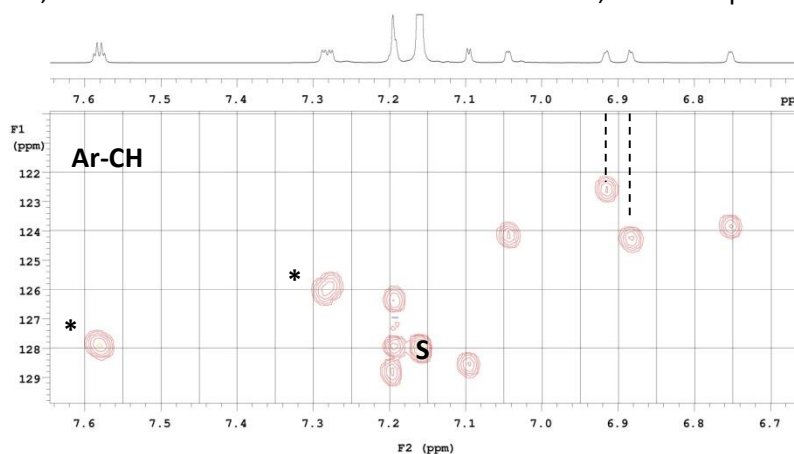
Les ¹H méthyléniques dont les signaux sont observés à 3,88 et 4,48 ppm sont géminés (cf. région b) ; ce sont les signaux d'un des 2 groupes pontants. Il en est de même pour les signaux observés à 3,33 et 4,30 ppm ; ce sont les signaux de l'autre groupe méthylène pontant.

Le spectre dqfCOSY conduit donc à l'attribution partielle représentée ci-contre.



Analyse du spectre HSQC édité

Le spectre HSQC révèle les couplages scalaires 1J ^1H - ^{13}C ; il permet donc d'identifier les signaux ^1H des groupes CH_3 , CH_2 et CH , de déterminer le δ ^{13}C de ces groupes et, le cas échéant, de résoudre des massifs de signaux ^1H superposés. Il permet d'identifier aisément les paires de ^1H diastéréotopiques (ArCH_2Ar) et ainsi de confirmer les conclusions issues de l'analyse du spectre dqfCOSY. L'absence de corrélation peut être exploitée pour identifier les signaux de ^1H liés à des hétéro-atomes (OH de phénols et NH de groupes Bac, dans les cas étudiés). Le δ ^{13}C des méthylènes pontants donne des indications sur la conformation adoptée par le calixarène (*cf.* introduction). Les δ ^{13}C peuvent être utilisés pour distinguer les signaux ^1H des groupes Ar-tBu de ceux des groupes tBu de Bac et/ou de Boc ; cette attribution doit toutefois être confirmée, voire complétée, par le spectre HMBC (*vide infra*).

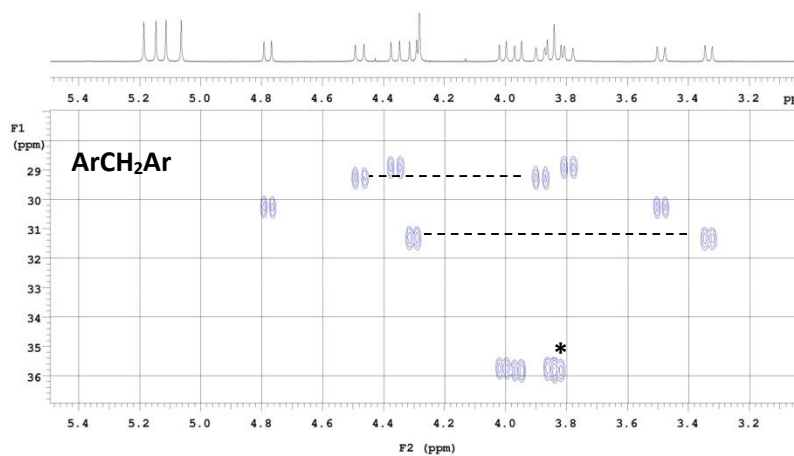


Régions du spectre HSQC édité du complexe $\text{DMSO}@X_6\text{HBac}_5$.

S = Solvant

3 signaux ^1H sont superposés à 7,19 ppm.

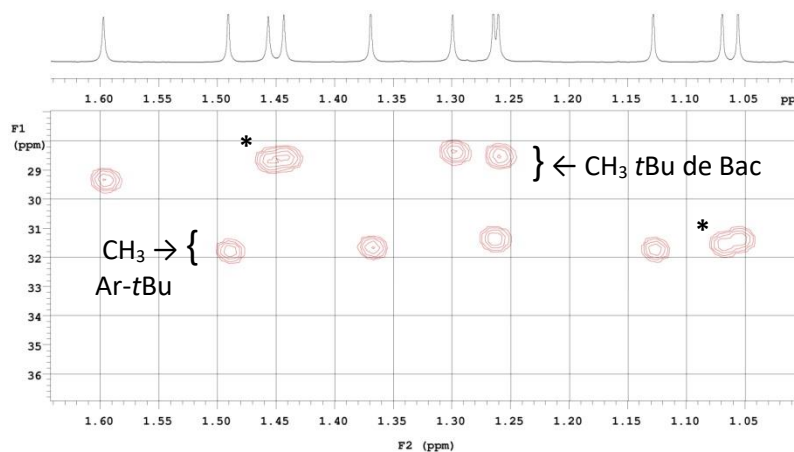
La forme des signaux de corrélation permet de détecter les (quasi) superpositions qui ne sont pas résolues (*).



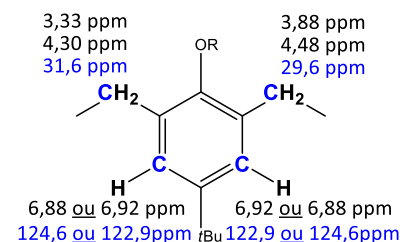
Les ^1H aromatiques observés à 6,88 et 6,92 ppm sont liés à des carbones de δ ^{13}C = 124,6 et 122,9 ppm, respectivement.

Les ^1H méthyléniques observés à 3,88 et 4,48 ppm sont géminés ; le δ ^{13}C de ce groupe CH_2 est 29,6 ppm.

Il en est de même pour les ^1H observés à 3,33 et 4,30 ppm ; le δ ^{13}C de ce groupe CH_2 est 31,6 ppm.



Ceci permet de compléter l'attribution :

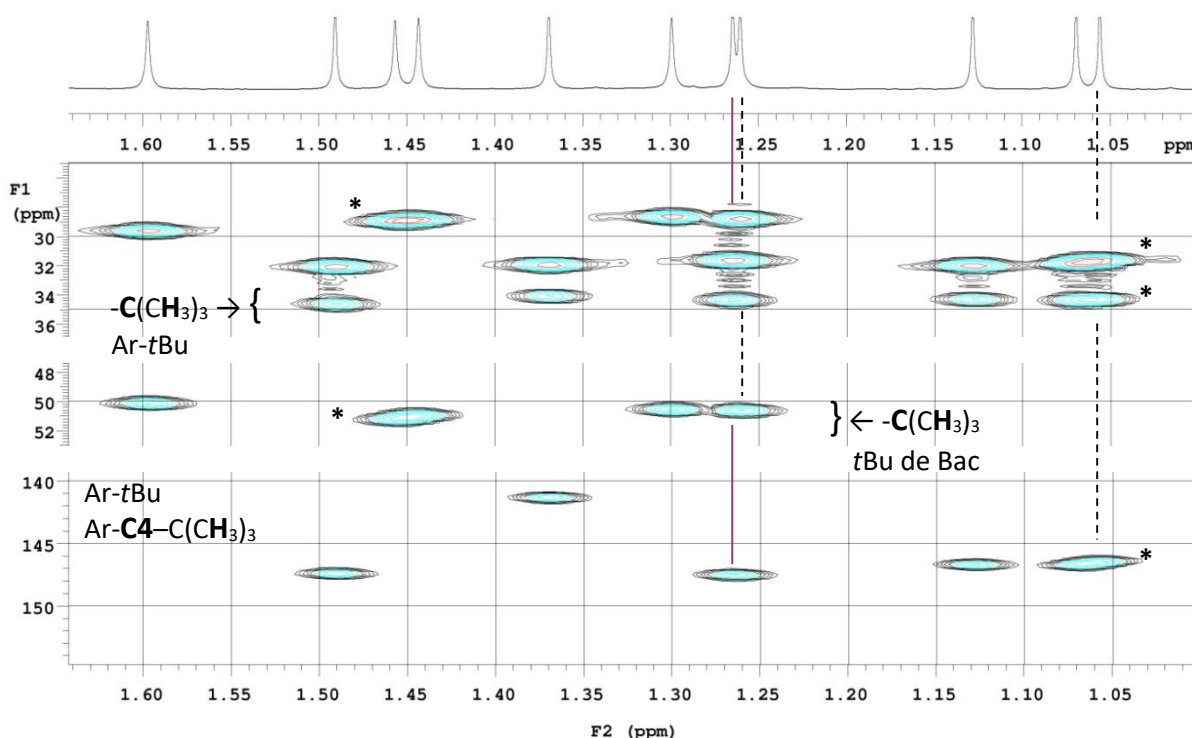


Analyse du spectre HMBC 8Hz

Le spectre HMBC révèle les couplages scalaires ^1H - ^{13}C au travers de plusieurs liaisons, typiquement 2 et/ou 3 ; il permet ainsi de déterminer le $\delta^{13}\text{C}$ des carbones quaternaires premier ou second voisins de groupes protonés (CH_n , OH, NH ...) et d'identifier la connectivité. Un grand nombre de corrélations peuvent être observées et exploitées pour les étapes 1, 2 et 3 énoncées précédemment.

Comme évoqué plus haut, le spectre HMBC permet de distinguer les signaux ^1H des groupes *t*Bu de type Ar-*t*Bu (corrélation 3J avec un carbone quaternaire aromatique de $\delta^{13}\text{C} > 130$ ppm, *i.e.* Ar-C 4), *t*Bu de Bac (corrélation 2J avec un carbone quaternaire aliphatique de $\delta^{13}\text{C} \approx 50$ ppm) et *t*Bu de Boc (corrélation 2J avec un carbone quaternaire aliphatique de $\delta^{13}\text{C} \approx 80$ ppm).

On notera que, malgré la calibration, les $\delta^{13}\text{C}$ peuvent légèrement varier entre les spectres HSQC et HMBC. Il convient donc de vérifier la différence de $\delta^{13}\text{C}$ entre ces deux spectres.

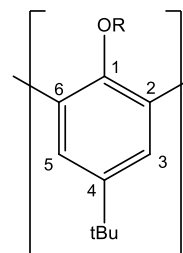


Région du spectre HMBC 8Hz du complexe DMSO@X₆HBac₅. * signaux de corrélations superposés.

Le signal ^1H à 1,055 ppm est celui d'un groupe Ar-*t*Bu : $\delta^{13}\text{C}$ est estimé à 31,6 ppm pour $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*cf.* HSQC), 34,3 ppm pour $-\text{C}(\text{CH}_3)$ et 146,5 ppm pour Ar-C 4. Le signal à 1,07 ppm est également celui d'un groupe Ar-*t*Bu.

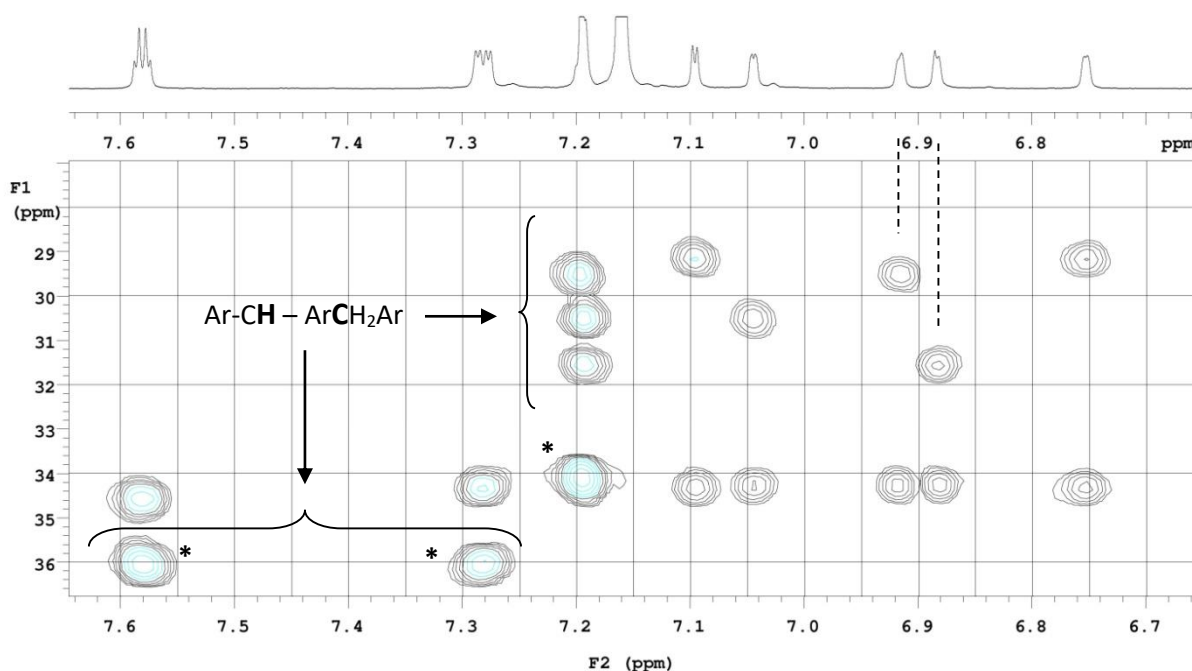
Le signal ^1H à 1,260 ppm est celui d'un groupe *t*Bu de Bac : $\delta^{13}\text{C}$ est estimé à 28,8 ppm pour $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*cf.* HSQC) et 50,7 ppm pour $-\text{C}(\text{CH}_3)$. Le signal ^1H à 1,265 ppm est celui d'un groupe Ar-*t*Bu.

Comme évoqué plus haut également, le spectre HMBC permet de confirmer l'identification des signaux ^1H des différentes unités aréniques (corrélation 3J entre Ar-CH 3 et Ar-CH 5 mais aussi entre Ar-CH 5 et Ar-CH 3 ; *ceci n'est pas illustré*).



Les 2 ^1H aréniques de chaque unité présentent une corrélation avec un même carbone aliphatique, *i.e.* le carbone quaternaire du groupe *t*Bu de l'unité (corrélation 3J entre Ar-CH et Ar-C(CH₃)₃). Généralement, ces corrélations ne permettent pas de distinguer les différents groupes Ar-*t*Bu car le $\delta^{13}\text{C}$ de leur carbone quaternaire varie très peu ($\delta^{13}\text{C} \approx 34$ ppm). Les groupes Ar-*t*Bu peuvent être attribués à l'aide du spectre ROESY (*vide infra*).

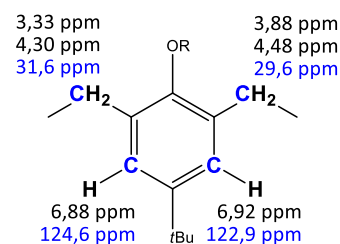
Les 2 ^1H aréniques de chaque unité présentent une seconde corrélation avec un carbone aliphatique qui, cette fois, n'est pas le même pour les 2 ^1H : il s'agit du carbone des groupes méthylènes pontants (corrélation 3J entre Ar-CH et ArCH₂Ar). Ces corrélations permettent d'identifier (ou confirmer) la connectivité CH₂ – Ar – CH₂ sans ambiguïté sur l'attribution des ^1H aréniques. Ceci peut être confirmé sur base des corrélations 3J entre, cette fois, les ^1H des groupes méthylènes pontants et le carbone Ar-CH (corrélation 3J entre ArCH₂Ar et Ar-CH).



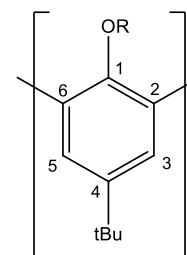
Région du spectre HMBC 8Hz du complexe DMSO@X₆HBac₅.

* signaux de corrélations superposés.

Les ^1H aromatiques observés à 6,88 et 6,92 ppm sont couplés scalairement aux carbones méthyléniques de $\delta^{13}\text{C} = 31,6$ et 29,6 ppm, respectivement (corrélations HMBC en 3J). Ceci permet de compléter l'attribution, comme indiqué ci-contre.



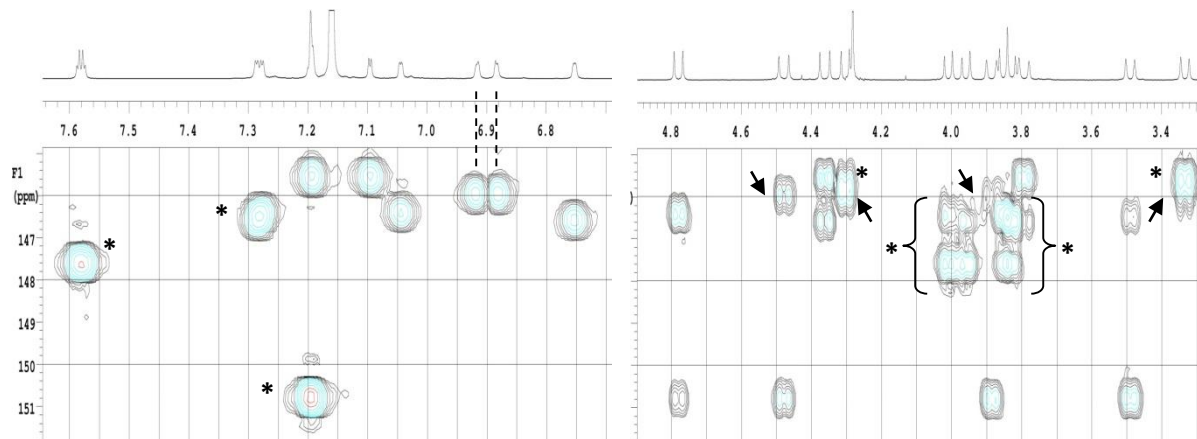
Typiquement, les corrélations de type 2J entre les ^1H aréniques et les 2 carbones quaternaires voisins (Ar-C 2 et Ar-C 4 ou Ar-C 6 et Ar-C 4) ne sont pas détectées dans le spectre HMBC 8Hz. Le $\delta^{13}\text{C}$ du carbone Ar-C 4 peut être déterminé via la corrélation 3J à partir des ^1H du groupe *t*Bu (*vide supra*). Les corrélations de type 2J à partir des ^1H méthyléniques ne sont pas toujours observées ; le $\delta^{13}\text{C}$ des carbones Ar-C 2 et Ar-C 6 peut dès lors rester indéterminé.



A priori, un spectre HMBC 5Hz devrait permettre d'observer ces corrélations 2J et ainsi de compléter l'attribution. Notons que la présence d'un groupe hydroxyle (R = H) permet, en principe, d'observer

une corrélation de type 2J avec le carbone quaternaire Ar-C 1 et une corrélation de type 3J avec les carbones quaternaires Ar-C 2 et/ou Ar-C 6 (leur $\delta^{13}\text{C}$ peut alors être obtenu via le spectre HMBC 8Hz).

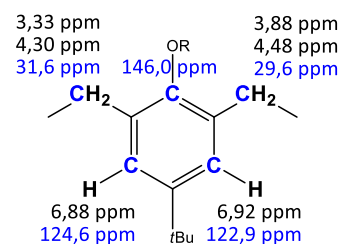
Typiquement, les 2 ^1H aréniques de chaque unité présentent une corrélation avec un même carbone aromatique déblindé, *i.e.* le carbone quaternaire Ar-C 1 du petit col (corrélations 3J entre Ar-CH et Ar-COR). Les ^1H méthyléniques présentent chacun 2 corrélations avec ce type de carbone (corrélations 3J entre ArCH₂Ar et Ar-COR). Ceci offre donc une autre façon d'identifier (ou confirmer) la connectivité CH₂ – Ar – CH₂.



Régions du spectre HMBC 8Hz du complexe DMSO@X₆HBac₅.

* signaux de corrélations superposés.

Les ^1H aromatiques observés à 6,88 et 6,92 ppm sont couplés scalairement au même carbone quaternaire aromatique de $\delta^{13}\text{C} = 146,0$ ppm (corrélations HMBC en 3J). Ceci permet de compléter l'attribution, comme indiqué ci-contre.



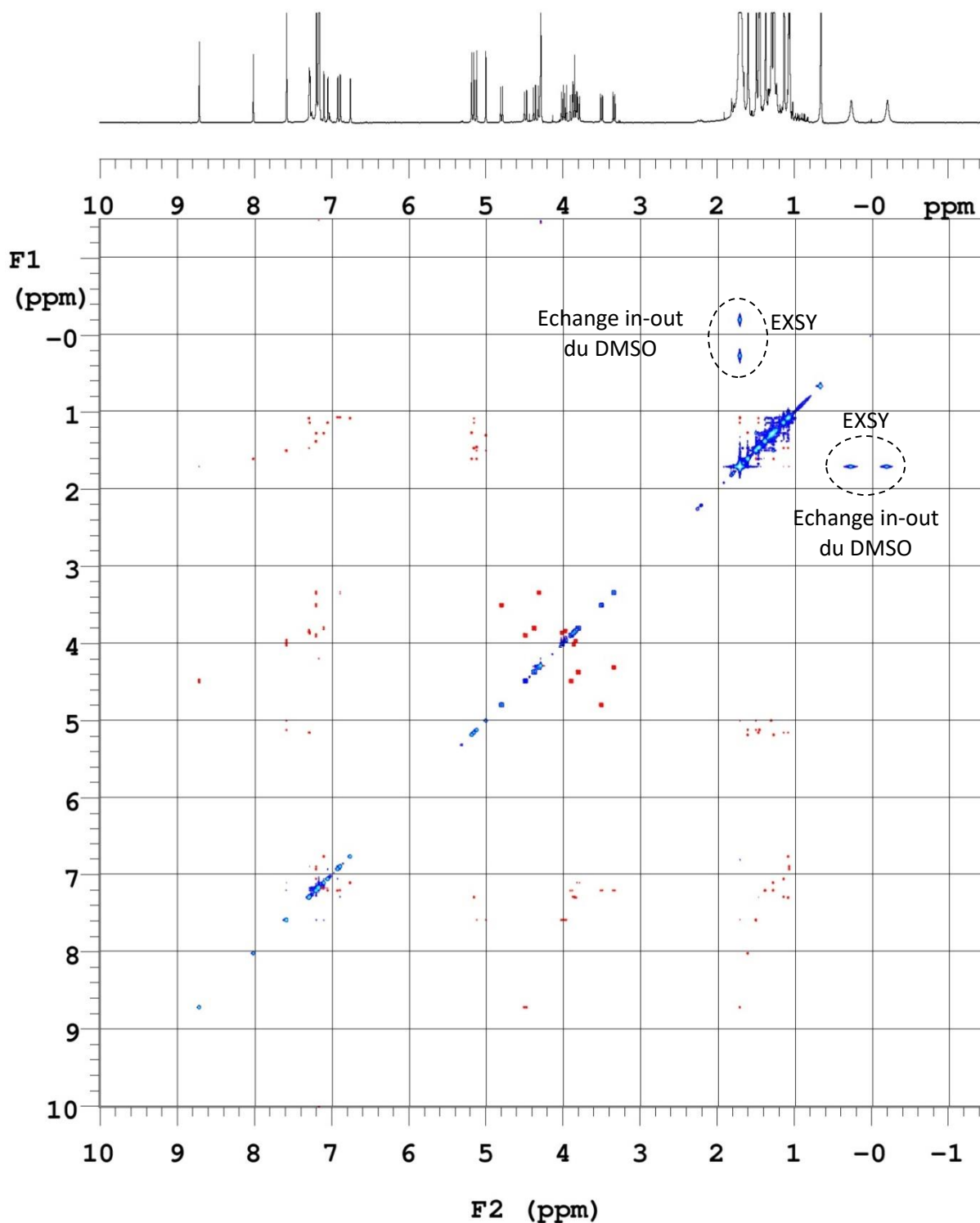
Les corrélations HMBC entre les ^1H méthyléniques et ce carbone Ar-C 1 sont indiquées par des flèches. Notons que les multiples superpositions observées pour ce type de corrélations compliquent significativement l'attribution.

D'autre part, le $\delta^{13}\text{C}$ du carbone Ar-C 1 peut être exploité pour distinguer les différents types d'unités. Dans les cas étudiés, on peut distinguer les unités ArOH (vers 150 ppm), ArO⁻ (>155 ppm), ArOBac ou ArOBoc (vers 146 ppm) et ArOTf (vers 143 ppm). Ceci peut fournir une indication de la nature du régio-isomère analysé. Les unités ArOH peuvent être identifiées sans ambiguïté à partir de la corrélation HMBC de type 2J avec le carbone quaternaire Ar-C 1 (des unités de type ArOCH_n pourraient être identifiées de manière analogue via une corrélation HMBC de type 3J).

Le spectre HMBC permet aussi d'identifier les signaux des groupes NH et tBu de chacun des groupements Bac via les corrélations 2J NH-C(CH₃)₃ et/ou 3J NH-C(CH₃)₃. Aucune corrélation n'a été détectée avec le carbone des fonctions carbonyles ; le $\delta^{13}\text{C}$ de ces carbones quaternaires n'a donc pas pu être déterminé. A priori, un spectre HMBC 5Hz devrait permettre d'observer la corrélation 2J NH-CO-. En revanche, aucun groupe protoné n'est premier ou second voisin de la fonction carbonyle des groupements Boc ; leur $\delta^{13}\text{C}$ ne peut donc pas être déterminé via des expériences HMBC. Similairement, le $\delta^{13}\text{C}$ des groupements Tf ne peut pas être déterminé via des expériences HMBC ^1H - ^{13}C . Des expériences de double résonance ^{19}F - ^{13}C seraient nécessaires (spectre ^{13}C 1D découplé ^{19}F ou spectre HSQC ^{19}F - ^{13}C).

Analyse du spectre ROESY

Le spectre ROESY révèle les couplages dipolaires entre ^1H (corrélations positives de type NOE, représentées en rouge) et les processus dynamique d'échange (corrélations négatives de type EXSY, représentées en bleu) dont, par exemple, l'échange in-out d'un invité.



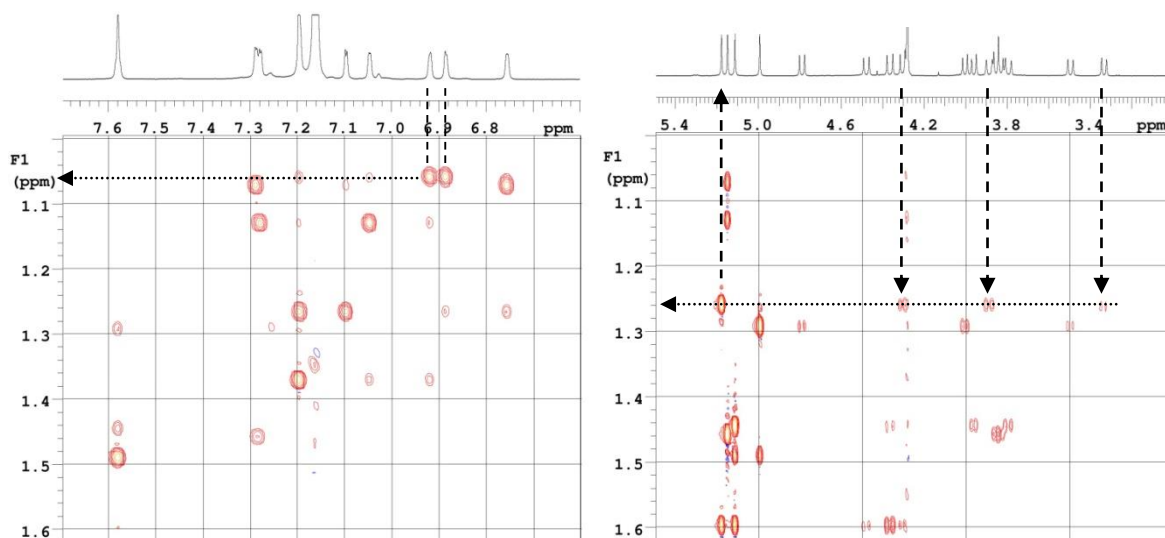
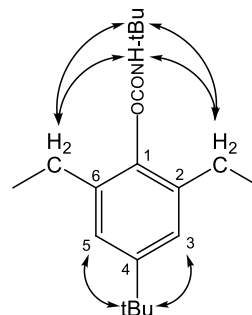
Spectre ROESY (400ms) du complexe DMSO@X₆HBac₅.

Le niveau de coupe de ce spectre permet d'observer les corrélations les plus intenses.

Les corrélations de type NOE indiquent que les ¹H sont proches dans l'espace. Ceci permet de compléter ou confirmer les attributions et de déterminer l'orientation relative d'unités adjacentes (*i.e.* caractériser la conformation du calixarène).

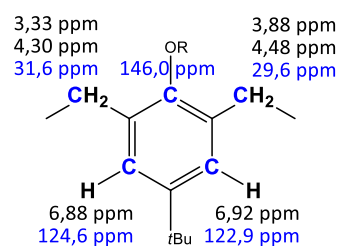
Comme évoqué plus haut, le spectre ROESY permet d'identifier le groupe Ar-*t*Bu de chaque unité ; cette identification repose sur l'observation de corrélations NOE intenses avec les 2 ¹H aréniques Ar-CH 3 et Ar-CH 5.

Le spectre ROESY permet aussi d'identifier le groupe *t*Bu de Bac ou de Boc via l'observation de corrélations NOE avec les ¹H des groupes méthylènes pontants. L'identification d'un groupe Bac peut, en plus, exploiter les corrélations NOE entre le ¹H NH et les ¹H méthyléniques. L'intensité de ces corrélations NOE avec les groupes pontants est plus faible que celle des corrélations Ar-*t*Bu – Ar-CH.


Régions du spectre ROESY (400ms) du complexe DMSO@X₆HBac₅.

L'unité dont les signaux Ar-CH sont observés à 6,88 et 6,92 ppm est substituée par le groupe *t*Bu dont les ¹H sont observés à 1,06 ppm.

L'unité pontée par les groupes méthylènes dont 3 des signaux sont observés à 3,33, 3,88 et 4,30 ppm est substituée par un groupement Bac dont les ¹H *t*Bu sont observés à 1,26 ppm. Le signal du ¹H NH de ce groupement Bac est observé à 5,19 ppm.

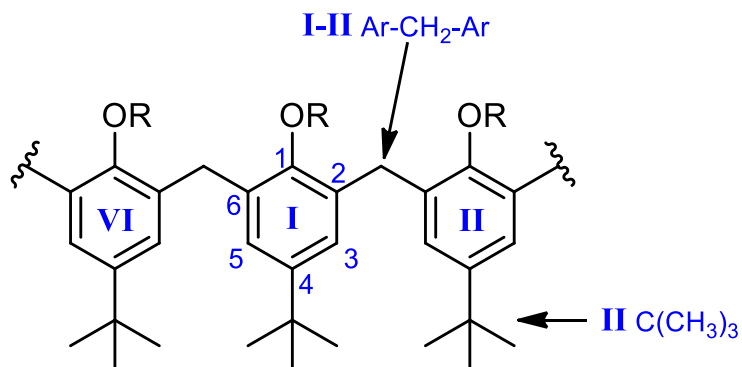


Toutes les corrélations NOE observées, dont celles qui caractérisent l'orientation relative d'unités adjacentes, sont représentées graphiquement dans les pages qui suivent.

L'interprétation des spectres RMN de calix[n]arènes asymétriques n'est pas triviale, notamment pour les oligomères de grande taille (*i.e.* $n \geq 6$). Il convient de ne pas tirer de conclusions hâtives et pouvoir remettre en question les hypothèses émises préalablement qui peuvent être grandement faussées par une simple erreur, une mauvaise appréciation des valeurs, la présence d'artefacts, *etc.*

Tableaux des attributions et corrélations issus de la procédure de caractérisation

Les données issues de l'analyse des spectres RMN du complexe d'inclusion **DMSO@X₆HBac₅** sont reprises dans une série de tableaux ; chaque tableau concerne une sous-unité du squelette calixarénique. Les notations utilisées pour l'attribution des signaux ¹H et ¹³C sont reprises ci-dessous :



Les valeurs de $\delta^{13}\text{C}$ sont toutes issues des spectres HMBC. Certains $\delta^{13}\text{C}$ n'ont pas pu être attribués ; les indéterminations sont marquées par le symbole *.

Complexe DMSO@X₆HBAc₅ (C₆D₆, 25°C, 600 MHz) - Unité I

Groupe	δ ¹ H (ppm)	m	J (Hz)	δ ¹³ C (ppm)	Cor, HMBC 8Hz #
VI-I ArCH ₂ Ar ax	4,48	d	16,8	29,6	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
VI-I ArCH ₂ Ar eq	3,88	d	16,8	29,6	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
I Ar-OH	8,72	s	-	-	² J : Ar-C1 ³ J : Ar-C6 ⁴ J : Ar-C3
I Ar-C1	-	-	-	150,7	-
I Ar-C2	-	-	-	136,2	-
I Ar-C3H	7,19	ss	-	128,2	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5 ; Ar-tBu C ; I-II ArCH ₂ Ar
I Ar-C4	-	-	-	141,5	-
I Ar-C5H	7,19	ss	-	128,9	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3 ; Ar-tBu C ; VI-I ArCH ₂ Ar
I Ar-C6	-	-	-	123,4	-
I Ar-tBu C	-	-	-	34,2	-
I Ar-tBu CH ₃	1,37	s	-	31,8	² J : Ar-tBu C ³ J : Ar-tBu CH ₃ , Ar-C4
I-II ArCH ₂ Ar ax	4,78	d	15,0	30,6	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3
I-II ArCH ₂ Ar eq	3,49	d	15,0	30,6	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3

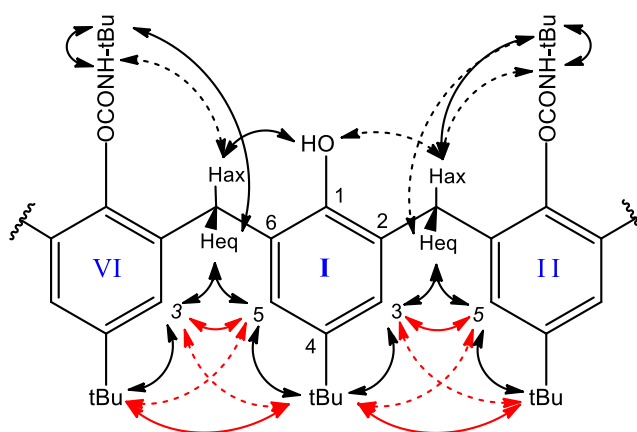
s : singulet ; d : doublet ; ss : signaux superposés

Sauf indication contraire, les corrélations HMBC impliquent un ¹³C de l'unité I. Les corrélations de faible intensité sont en italique.

Corrélations dqfCOSY

Groupe	Groupe	type
VI-I ArCH ₂ Ar ax	VI-I ArCH ₂ Ar eq	² J
I Ar-C3H	VI-I ArCH ₂ Ar eq	⁴ J/ ⁶ J
I Ar-C5H superposition	I-II ArCH ₂ Ar ax	⁴ J/ ⁶ J
	I-II ArCH ₂ Ar eq	⁴ J/ ⁶ J
I-II ArCH ₂ Ar ax	I-II ArCH ₂ Ar eq	² J

Corrélations ROESY



Les corrélations ROESY de faible intensité sont en pointillés.

Les corrélations ROESY représentées en rouge caractérisent l'orientation relative des unités.

Complexe DMSO@X₆HBac₅ (C₆D₆, 25°C, 600 MHz) - **Unité II**

Groupe	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Cor, HMBC 8Hz #
I-II ArCH ₂ Ar ax	4,78	d	15,0	30,6	³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
I-II ArCH ₂ Ar eq	3,49	d	15,0	30,6	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
II Bac CH ₃	1,30	s	-	28,5	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
II Bac C	-	-	-	50,3	-
II Bac NH	5,06	s	-	-	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
II Bac CO	-	-	-	-	-
II Ar-C1	-	-	-	146,5	-
II Ar-C2	-	-	-	132,5 ou 133,8*	-
II Ar-C3H	7,28	d	1,8	126,1	³ J : Ar-C1 ; Ar-C5 ; Ar-tBu C ; II-III ArCH ₂ Ar
II Ar-C4	-	-	-	146,7	-
II Ar-C5H	7,04	d	1,8	124,5	³ J : Ar-C1 ; Ar-C3 ; Ar-tBu C ; I-II ArCH ₂ Ar
II Ar-C6	-	-	-	132,4	-
II Ar-tBu C	-	-	-	34,2	-
II Ar-tBu CH ₃	1,13	s	-	31,8	² J : Ar-tBu C ³ J : Ar-tBu CH ₃ , Ar-C4
II-III ArCH ₂ Ar H	4,01	d	13,2	36,0	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3
II-III ArCH ₂ Ar H'	3,85	d	13,2	36,0	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3

s : singulet ; d : doublet ; ss : signaux superposés

Sauf indication contraire, les corrélations HMBC impliquent un ¹³C de l'unité II. Les corrélations de faible intensité sont en italique.

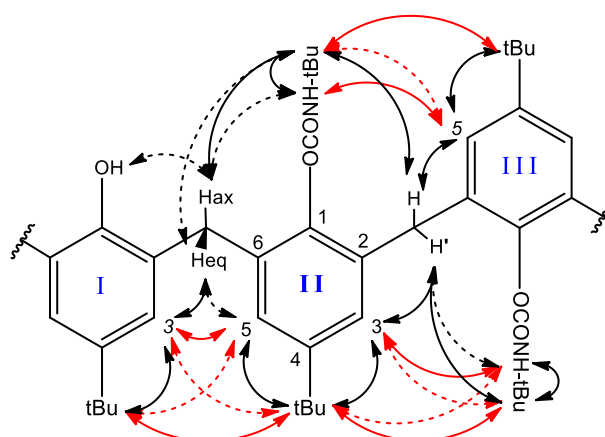
Corrélations dqfCOSY

Groupe	Groupe	type
I-II ArCH ₂ Ar ax	I-II ArCH ₂ Ar eq	² J
II Ar-C5H	<i>I-II ArCH₂Ar ax</i>	<i>⁴J</i>
	<i>I-II ArCH₂Ar eq</i>	<i>⁴J</i>
	<i>II-III ArCH₂Ar H</i>	<i>⁶J</i>
II Ar-C3H	<i>II-III ArCH₂Ar H</i>	<i>⁴J</i>
	<i>II-III ArCH₂Ar H'</i>	<i>⁴J</i>
	<i>I-II ArCH₂Ar eq</i>	<i>⁶J</i>
II Ar-C5H	II Ar-C3H	⁴ J
II-III ArCH ₂ Ar H	II-III ArCH ₂ Ar H'	² J

Les corrélations dqfCOSY de très faible intensité sont indiquées en italique.

Les corrélations ROESY de faible intensité sont en pointillés.

Les corrélations ROESY représentées en rouge caractérisent l'orientation relative des unités.

Corrélations ROESY


Complexe DMSO@X₆HBac₅ (C₆D₆, 25°C, 600 MHz) - Unité III

Groupe	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Cor, HMBC 8Hz #
II-III ArCH ₂ Ar H	4,01	d	13,2	36,0	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
II-III ArCH ₂ Ar H'	3,85	d	13,2	36,0	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
III Bac CH ₃	1,46	s	-	29,0	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
III Bac C	-	-	-	51,3	-
III Bac NH	5,15	s	-	-	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
III Bac CO	-	-	-	-	-
III Ar-C1	-	-	-	147,7	-
III Ar-C2	-	-	-	133,2	-
III Ar-C3H	7,58	d	2,4	128,2	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5 ; Ar-tBu C ; III-IV ArCH ₂ Ar
III Ar-C4	-	-	-	147,5	-
III Ar-C5H	7,58	d	2,4	128,2	³ J : Ar-C1 ; Ar-C3 ; Ar-tBu C ; II-III ArCH ₂ Ar
III Ar-C6	-	-	-	132,5 ou 133,8*	-
III Ar-tBu C	-	-	-	34,6	-
III Ar-tBu CH ₃	1,49	s	-	32,1	² J : Ar-tBu C ³ J : Ar-tBu CH ₃ , Ar-C4
III-IV ArCH ₂ Ar H	3,96	d	13,2	36,1	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3
III-IV ArCH ₂ Ar H'	3,83	d	13,2	36,1	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3

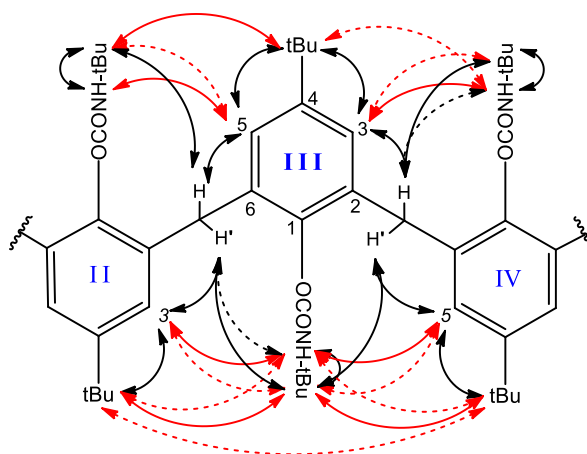
s : singulet ; d : doublet ; ss : signaux superposés

Sauf indication contraire, les corrélations HMBC impliquent un ¹³C de l'unité III. Les corrélations de faible intensité sont en italique.

Corrélations dqfCOSY

Groupe	Groupe	type
II-III ArCH ₂ Ar H	II-III ArCH ₂ Ar H'	² J
III Ar-C3H	II-III ArCH ₂ Ar H	⁴ J/ ⁶ J
III Ar-C5H superposition	II-III ArCH ₂ Ar H'	⁴ J/ ⁶ J
	III-IV ArCH ₂ Ar H	⁴ J/ ⁶ J
	III-IV ArCH ₂ Ar H'	⁴ J/ ⁶ J
III-IV ArCH ₂ Ar H	III-IV ArCH ₂ Ar H'	² J

Corrélations ROESY



Les corrélations ROESY de faible intensité sont en pointillés.

Les corrélations ROESY représentées en rouge caractérisent l'orientation relative des unités.

Complexe DMSO@X₆HBac₅ (C₆D₆, 25°C, 600 MHz) - Unité IV

Groupe	δ ¹ H (ppm)	m	J (Hz)	δ ¹³ C (ppm)	Cor, HMBC 8Hz #
III-IV ArCH ₂ Ar H	3,96	d	13,2	36,1	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
III-IV ArCH ₂ Ar H'	3,83	d	13,2	36,1	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
IV Bac CH ₃	1,44	s	-	28,8	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
IV Bac C	-	-	-	51,0	-
IV Bac NH	5,11	s	-	-	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
IV Bac CO	-	-	-	-	-
IV Ar-C1	-	-	-	146,6	-
IV Ar-C2	-	-	-	134,4	-
IV Ar-C3H	6,75	d	1,8	124,6	³ J : Ar-C1 ; Ar-C5 ; Ar-tBu C ; IV-V ArCH ₂ Ar ⁴ J : Ar-C6
IV Ar-C4	-	-	-	146,8	-
IV Ar-C5H	7,29	d	1,8	126,4	³ J : Ar-C1 ; Ar-C3 ; Ar-tBu C ; III-IV ArCH ₂ Ar ⁴ J : Ar-C2
IV Ar-C6	-	-	-	132,8	-
IV Ar-tBu C	-	-	-	34,2	-
IV Ar-tBu CH ₃	1,07	s	-	31,7	² J : Ar-tBu C ³ J : Ar-tBu CH ₃ , Ar-C4
IV-V ArCH ₂ Ar ax	4,36	d	17,4	29,2	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3 ⁴ J : Ar-C6
IV-V ArCH ₂ Ar eq	3,79	d	17,4	29,2	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3

s : singulet ; d : doublet ; ss : signaux superposés

Sauf indication contraire, les corrélations HMBC impliquent un ¹³C de l'unité IV. Les corrélations de faible intensité sont en italique.

Corrélations dqfCOSY

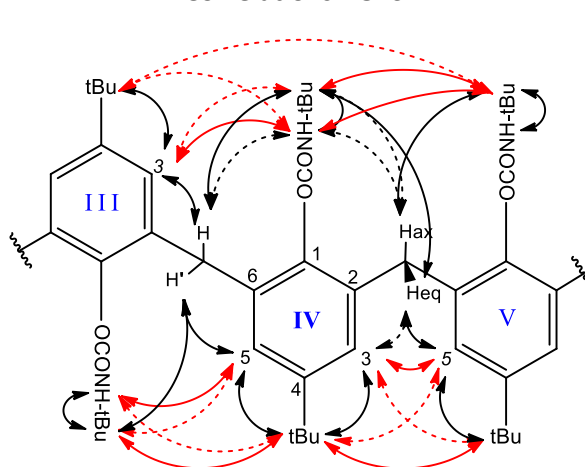
Groupe	Groupe	type
III-IV ArCH ₂ Ar H	III-IV ArCH ₂ Ar H'	² J
IV Ar-C5H	<i>III-IV</i> ArCH ₂ Ar H	⁴ J
	<i>III-IV</i> ArCH ₂ Ar H'	⁴ J
	<i>IV-V</i> ArCH ₂ Ar ax	⁶ J
	<i>IV-V</i> ArCH ₂ Ar eq	⁶ J
IV Ar-C3H	<i>IV-V</i> ArCH ₂ Ar ax	⁴ J
	<i>IV-V</i> ArCH ₂ Ar eq	⁴ J
	<i>III-IV</i> ArCH ₂ Ar H	⁶ J
IV Ar-C5H	IV Ar-C3H	⁴ J
IV-V ArCH ₂ Ar ax	IV-V ArCH ₂ Ar eq	² J

Les corrélations dqfCOSY de très faible intensité sont indiquées en italique.

Les corrélations ROESY de faible intensité sont en pointillés.

Les corrélations ROESY représentées en rouge caractérisent l'orientation relative des unités.

Corrélations ROESY



Complexe DMSO@X₆HBac₅ (C₆D₆, 25°C, 600 MHz) - **Unité V**

Groupe	δ ¹ H (ppm)	m	J (Hz)	δ ¹³ C (ppm)	Cor, HMBC 8Hz #
IV-V ArCH ₂ Ar ax	4,36	d	17,4	29,2	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
IV-V ArCH ₂ Ar eq	3,79	d	17,4	29,2	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
V Bac CH ₃	1,60	s	-	29,6	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
V Bac C	-	-	-	50,2	-
V Bac NH	8,00	s	-	-	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
V Bac CO	-	-	-	-	-
V Ar-C1	-	-	-	145,6	-
V Ar-C2	-	-	-	135,9	-
V Ar-C3H	7,19	ss	-	126,5	³ J : Ar-C1 ; Ar-C5 ; Ar-tBu C ; V-VI ArCH ₂ Ar
V Ar-C4	-	-	-	147,6	-
V Ar-C5H	7,10	d	2,4	128,9	³ J : Ar-C1 ; Ar-C3 ; Ar-tBu C ; IV-V ArCH ₂ Ar
V Ar-C6	-	-	-	131,2	-
V Ar-tBu C	-	-	-	34,4	-
V Ar-tBu CH ₃	1,26	ss	-	31,7	² J : Ar-tBu C ³ J : Ar-tBu CH ₃ , Ar-C4
V-VI ArCH ₂ Ar ax	4,30	d	14,4	31,6	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3
V-VI ArCH ₂ Ar eq	3,33	d	14,4	31,6	² J : Ar-C2 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C3

s : singulet ; d : doublet ; ss : signaux superposés

Sauf indication contraire, les corrélations HMBC impliquent un ¹³C de l'unité V. Les corrélations de faible intensité sont en italique.

Corrélations dqfCOSY

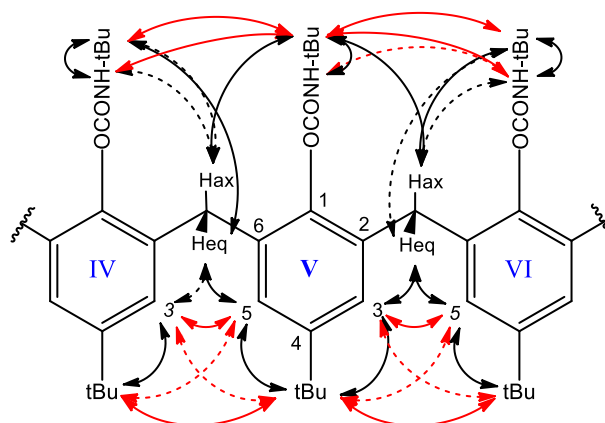
Groupe	Groupe	type
IV-V ArCH ₂ Ar ax	IV-V ArCH ₂ Ar eq	² J
V Ar-C5H	IV-V ArCH ₂ Ar eq	⁴ J
	V-VI ArCH ₂ Ar ax	⁶ J
V Ar-C3H	V-VI ArCH ₂ Ar ax	⁴ J
	V-VI ArCH ₂ Ar eq	⁴ J
	IV-V ArCH ₂ Ar eq	⁶ J
V Ar-C5H	V Ar-C3H	⁴ J
V-VI ArCH ₂ Ar ax	V-VI ArCH ₂ Ar eq	² J

Les corrélations dqfCOSY de très faible intensité sont indiquées en italique.

Les corrélations ROESY de faible intensité sont en pointillés.

Les corrélations ROESY représentées en rouge caractérisent l'orientation relative des unités.

Corrélations ROESY



Complexe DMSO@X₆HBac₅ (C₆D₆, 25°C, 600 MHz) - Unité VI

Groupe	δ ¹ H (ppm)	m	J (Hz)	δ ¹³ C (ppm)	Cor. HMBC 8Hz #
V-VI ArCH ₂ Ar H	4.30	d	14.4	31.6	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
V-VI ArCH ₂ Ar H'	3.33	d	14.4	31.6	² J : Ar-C6 ³ J : Ar-C1 ; Ar-C5
VI Bac CH ₃	1.26	ss	-	28.8	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
VI Bac C	-	-	-	50.7	-
VI Bac NH	5.19	s	-	-	² J : Bac C ³ J : Bac CH ₃
VI Bac CO	-	-	-	-	-
VI Ar-C1	-	-	-	146.0	-
VI Ar-C2	-	-	-	134.2	-
VI Ar-C3H	6.92	d	1.8	122.9	³ J : Ar-C1 ; Ar-C5 ; Ar-tBu C ; VI-I ArCH ₂ Ar ⁴ J : Ar-C6
VI Ar-C4	-	-	-	146.5	-
VI Ar-C5H	6.88	d	1.8	124.6	³ J : Ar-C1 ; Ar-C3 ; Ar-tBu C ; V-VI ArCH ₂ Ar ⁴ J : Ar-C2
VI Ar-C6	-	-	-	133.5	-
VI Ar-tBu C	-	-	-	34.3	-
VI Ar-tBu CH ₃	1.06	s	-	31.6	² J : Ar-tBu C ³ J : Ar-tBu CH ₃ , Ar-C4
VI-I ArCH ₂ Ar ax	4.48	d	16.8	29.6	³ J : Ar-C1 ; Ar-C3
VI-I ArCH ₂ Ar eq	3.88	d	16.8	29.6	³ J : Ar-C1 ; Ar-C3

s : singulet ; d : doublet ; ss : signaux superposés

Sauf indication contraire, les corrélations HMBC impliquent un ¹³C de l'unité VI. Les corrélations de faible intensité sont en italique.

Corrélations dqfCOSY

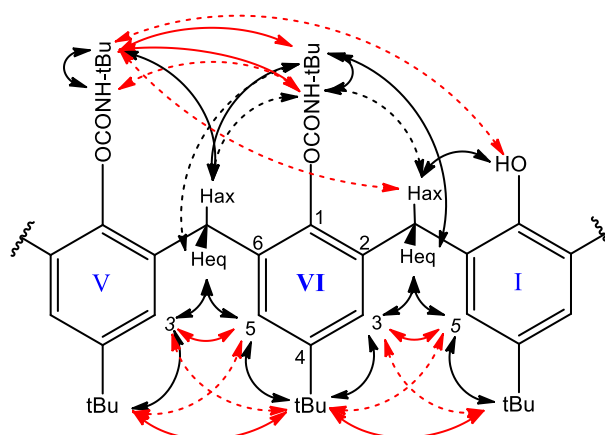
Groupe	Groupe	type
V-VI ArCH ₂ Ar ax	V-VI ArCH ₂ Ar eq	² J
VI Ar-C5H	V-VI ArCH ₂ Ar eq	⁴ J
	VI-I ArCH ₂ Ar ax	⁶ J
	VI-I ArCH ₂ Ar eq	⁶ J
VI Ar-C3H	VI-I ArCH ₂ Ar ax	⁴ J
	VI-I ArCH ₂ Ar eq	⁴ J
	V-VI ArCH ₂ Ar eq	⁶ J
VI Ar-C5H	VI Ar-C3H	⁴ J
VI-I ArCH ₂ Ar ax	VI-I ArCH ₂ Ar eq	² J

Les corrélations dqfCOSY de très faible intensité sont indiquées en italique.

Les corrélations ROESY de faible intensité sont en pointillés.

Les corrélations ROESY représentées en rouge caractérisent l'orientation relative des unités.

Corrélations ROESY



6. Conclusion et perspectives du Chapitre IV

Nous avons caractérisé une bibliothèque de plusieurs dizaines de composés calixaréniques par spectroscopie de RMN au cours de ces travaux, autant au niveau structural que conformationnel. Ceci nous a permis d'isoler des tendances de déplacement chimique caractéristiques de la structure ou conformation adoptée par un calixarène. Ces données peuvent être exploitées pour faciliter la caractérisation de composés calixaréniques qui seront étudiés à l'avenir.

En outre, nous avons proposé une méthode générale pour la caractérisation de calixarènes asymétriques qui est, d'ordinaire, très complexe en raison du grand nombre de signaux observés en RMN ^1H et ^{13}C . En dehors des travaux présentés ici, cette méthode s'est également avérée utile pour la caractérisation de calixarènes de chiralité inhérente développés par d'autres chercheurs du LCO.

Il serait intéressant de publier ces résultats qui pourraient certainement profiter aux autres groupes travaillant dans le domaine des calixarènes.

Chapitre V. Conclusion générale et perspectives

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont été initiés par la volonté de synthétiser une boîte moléculaire calix[6]arénique comportant six groupements Bac : $X_6\text{Bac}_6$. Les essais de synthèse préliminaires ont rapidement mené à la découverte de la réaction itérosélective de carbamatation de toutes les unités phénoliques du $X_6\text{H}_6$ sauf une conduisant à la synthèse du $X_6\text{HBac}_5$ (Schéma 30).

Le caractère itérosélectif très prononcé de cette réaction était particulièrement surprenant et nous a poussé à proposer un mécanisme de réaction original pour rationaliser l'origine de l'itérosélectivité observée. Ce mécanisme implique une assistance par transfert de proton intramoléculaire (Schéma 30). La nécessité de cette assistance par transfert de proton implique que la dernière unité phénolique reste non fonctionnalisée en raison d'une absence de groupe donneur de proton pouvant assister la réaction. Un tel concept n'a à ce jour jamais été exploité pour rationaliser la sélectivité d'autres réactions impliquant des plateformes oligomériques.

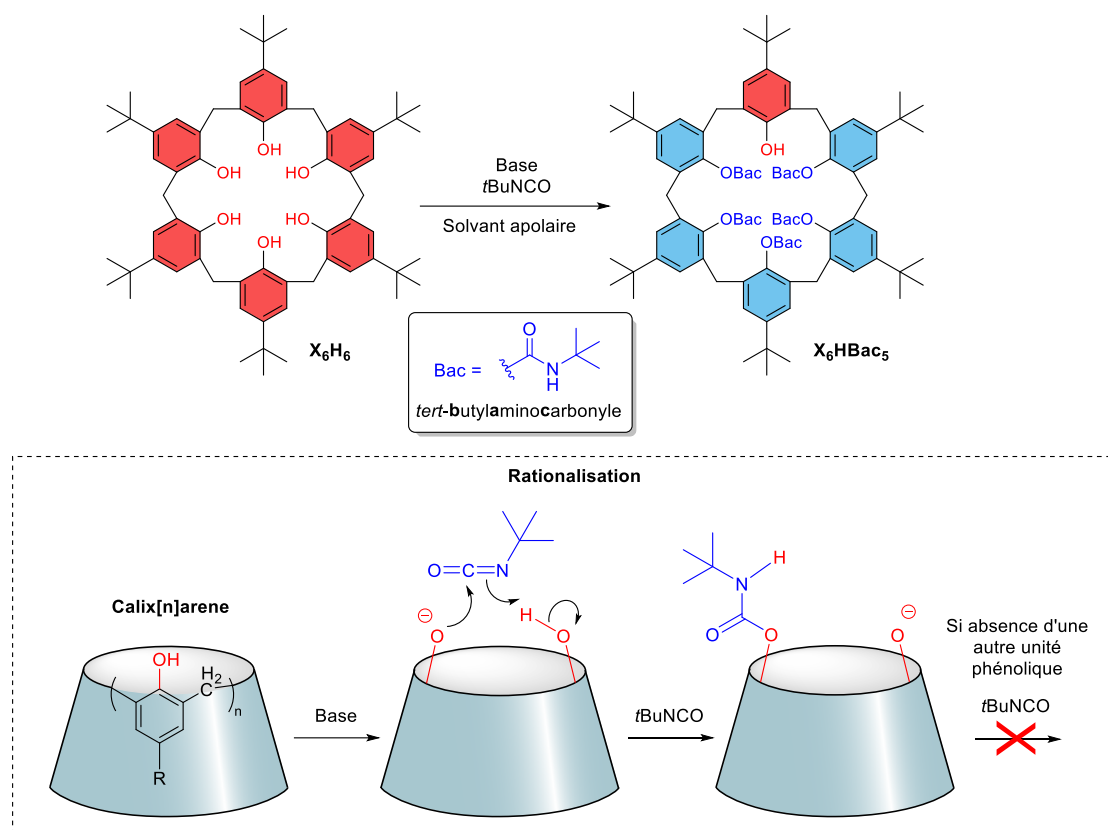


Schéma 30. Penta-carbamatation itérosélective du $X_6\text{H}_6$ et rationalisation de la sélectivité par une approche mécanistique.

En considérant un tel mécanisme, nous avons envisagé la possibilité de généraliser cette carbamatation itérosélective à d'autres substrats calixaréniques et, de manière plus étendue, à d'autres plateformes polyphénoliques. Nous avons ainsi pu montrer que cette carbamatation itérosélective de tous les phénols sauf un était générale pour les calixarènes. Dès lors cette réaction a été nommée carbamatation « all-but-one » et nous l'avons exemplifiée sur des calix[4, 5, 6 et 8]arènes ainsi que des homooxalixarènes, qu'il s'agisse de structures natives ou de substrats déjà partiellement fonctionnalisés.

Il n'existe à ce jour aucune autre voie de fonctionnalisation aussi générale en terme de substrats accessibles et présentant une telle efficacité compte tenu des rendements supérieurs à 90% dans la

vaste majorité des cas exemplifiés. Il serait intéressant de vérifier si une sélectivité similaire peut être observée avec d'autres réactifs analogues au *t*BuNCO tels des cétènes, isothiocyanates et accepteurs de Michael. En effet, ceci permettrait d'introduire une variété de groupements de manière itérosélective « all-but-one ». Nous avons bon espoir que le mécanisme de la carbamatation « all-but-one » puisse inspirer le développement de nouvelles voies de synthèses sélectives reposant sur une assistance intramoléculaire similaire.

Des expériences ont été réalisées dans l'optique d'étendre la carbamatation « all-but-one » à d'autres plateformes polyphénoliques (*i.e.* CTV, résorcin[4]arène et pillar[5]arène) mais n'ont pas été concluantes en raison de problèmes de solubilité ou de réactions parasites. Précisons toutefois que les résultats obtenus n'ont pas permis d'exclure cette possibilité d'extension. Des études plus poussées seraient donc les bienvenues pour élucider la question.

Par ailleurs, les groupements Bac introduits sélectivement sur les calixarènes peuvent servir de groupes protecteurs. La carbamatation « all-but-one » apporte donc une voie de mono-fonctionnalisation sélective suivant la séquence protection de tous les phénols sauf un / fonctionnalisation du phénol restant / déprotection. Cette voie a été exemplifiée par des mono-alkylation, mono-triflylation et mono-oxydation en quinone. Les produits obtenus de la sorte ne peuvent d'ordinaire être obtenu que difficilement voire pas du tout via les voies de fonctionnalisation décrites dans la littérature.

Notons que la mono-oxydation en quinone a nécessité le développement d'une nouvelle voie d'oxydation de calixarènes en calixquinones. Cette voie s'avère plus douce et écologique tout en étant autant voire plus efficace que la voie la plus couramment utilisée à ce jour.

Dans un cadre moins général, nous avons développé des voies d'accès à divers motifs de homo- ou hétéro-fonctionnalisation de calix[6]arènes en exploitant le **X₆H₂Bac₃K**, un calix[6]arène clé tri-différencié obtenu facilement en une étape à partir du **X₆H₆** commercial (Schéma 31).

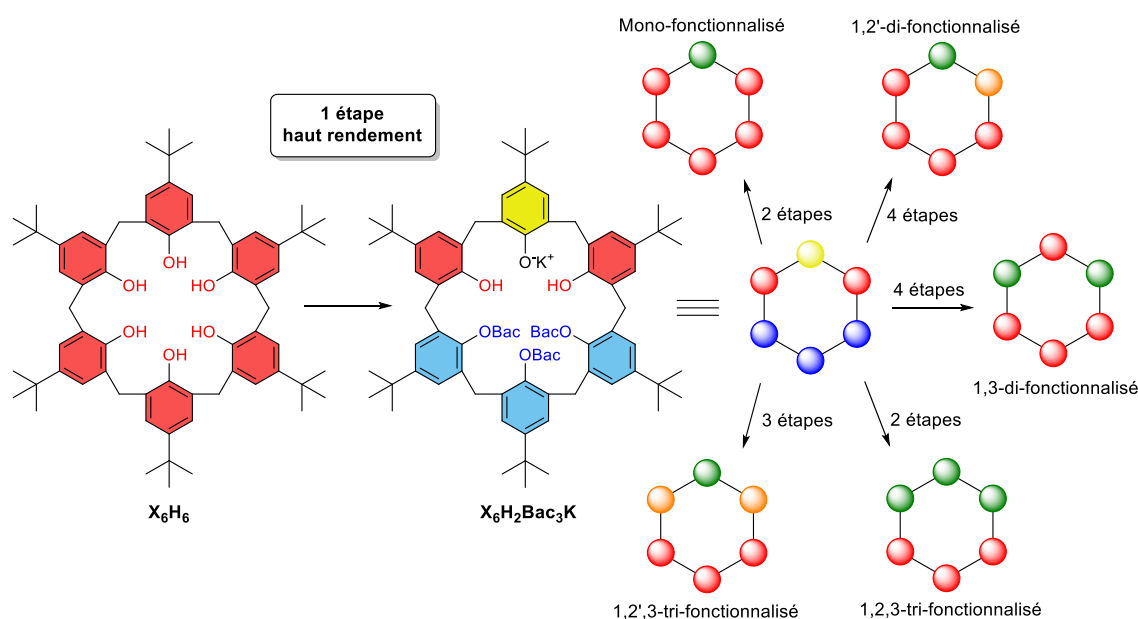


Schéma 31. Aperçu du potentiel du **X₆H₂Bac₃K** dans le cadre de la fonctionnalisation sélective de calix[6]arènes.

Les motifs de fonctionnalisations exemplifiés au cours de ces travaux sont, pour certains, difficiles à obtenir par les voies décrites dans la littérature et, pour d'autres, ne peuvent être obtenus autrement comme le montre l'absence de tels motifs de fonctionnalisation dans la littérature.

En considérant que le développement de nouvelles applications à base de calixarènes peut nécessiter des plateformes présentant un motif de fonctionnalisation sophistiqué, le développement de voies de fonctionnalisation sélective s'avère crucial pour l'avenir de la recherche dans le domaine des calixarènes. Les différents travaux décrits dans cette thèse s'avèrent par conséquent particulièrement intéressants puisqu'ils offrent l'accès à des motifs de fonctionnalisation qui n'étaient jusqu'alors pas ou difficilement accessibles. Il conviendra dorénavant d'exploiter tout le potentiel de ces nouvelles voies de fonctionnalisation sélective pour développer de nouvelles applications. Par exemple, une des thématiques de recherche au sein du LCO et du laboratoire RMN-HR est l'étude de récepteurs calixaréniques et chiralité inhérente, récepteurs dont l'accès est simplifié par la disponibilité de ces nouveaux outils synthétiques.

Dans un autre registre, l'étude des différents composés calixaréniques synthétisés au cours du développement de ces voies de synthèses a permis de mettre au point une méthode systématique pour la caractérisation structurale et conformationnelle des calixarènes par spectroscopie de RMN en phase liquide. Certains de ces composés peuvent en effet être compliqués à caractériser, les composés asymétriques en particulier. Une telle méthode systématique devrait être utile à d'autres groupes de recherche travaillant dans le domaine des calixarènes en leur facilitant le travail de caractérisation.

Pour finir, tout en revenant aux origines de ces travaux de thèse, nous avons développé diverses boîtes moléculaires calixaréniques présentant des propriétés uniques :

- Une boîte moléculaire calix[4]arénique (**X₄Bac₄**) pouvant reconnaître spécifiquement jusqu'à deux molécules d'eau en milieu apolaire, polaire et/ou protique. Celle-ci pourrait présenter des applications dans le cadre du transport transmembranaire d'eau ou comme distributeur de D₂O sous forme de poudre solide facilement manipulable.
- Une série de boîtes moléculaires calix[6]aréniques présentant, d'une part, un mode de complexation unique rappelant une porte pivotante et, d'autre part, une capacité remarquable à cristalliser sous forme de complexe d'inclusion. La combinaison de ces propriétés a mené notamment au développement d'une méthode pour le piégeage de gaz à l'état solide (Schéma 32). Cette méthode a été exemplifiée avec le piégeage de CO₂ et SF₆, deux gaz à effet de serre reconnus. Malheureusement, ces boîtes calixaréniques ne sont principalement solubles que dans des solvants chlorés, solvants peu appréciés en raison de leur impact environnemental et sur la santé. Il est par conséquent peu probable que ces composés rencontrent un succès pour le piégeage de gaz au niveau industriel. Le concept avancé pour le piégeage de gaz pourrait néanmoins inspirer le développement de matériaux plus adaptés à une application industrielle. Par contraste, les différentes propriétés originales de ces composés leur confèrent un intérêt particulier au niveau, d'une part, de la recherche fondamentale avec l'étude de petites molécules isolées de leur environnement externe sous forme de complexes d'inclusion et, d'autre part, de l'enseignement avec la promesse d'un exercice simple et rapide pour montrer la cristallogénèse de composés organiques.

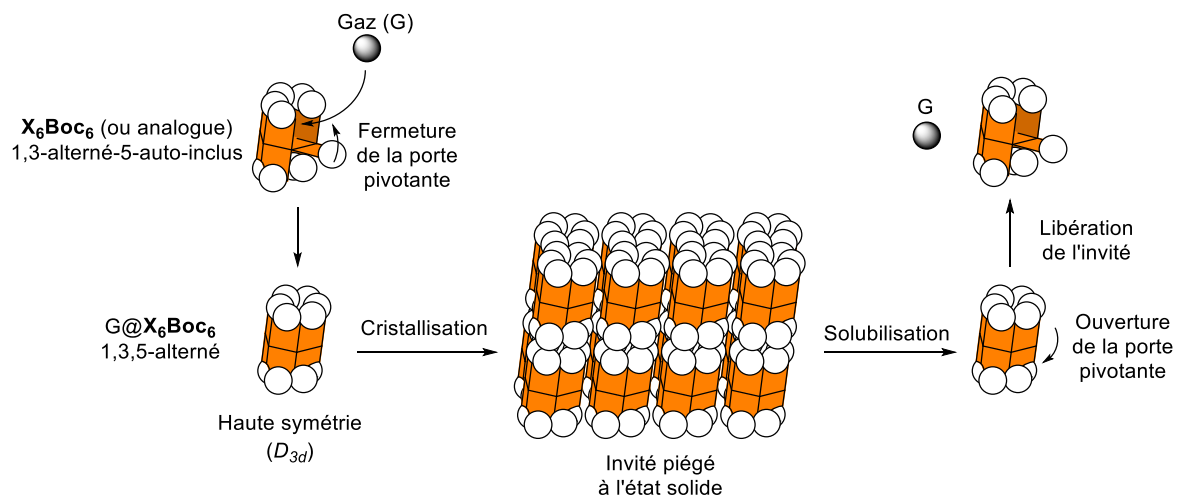


Schéma 32. Piégeage de gaz à l'état solide par cristallisation de complexe d'inclusion gaz@ X_6Boc_6 ou analogue.

Experimental Section

The reactions were not performed under inert atmosphere unless otherwise stated.

Solvents were distilled prior to use. Commercial anhydrous DMF was used. Anhydrous dichloromethane was obtained from distillation over CaH₂. Anhydrous THF was obtained from distillation over Na.

Silica gel (230-400 mesh) was used for flash chromatography.

NMR spectra were recorded either at 7.0, 9.4 or 14.1 Tesla. Traces of residual solvents were used as internal standards for ¹H (7.16 ppm for C₆D₅H, 7.26 ppm for CHCl₃, 5.32 ppm for CHDCl₂, 6.00 ppm for CDCl₂CHCl₂, 2.50 ppm for DMSO-*d*₅, 2.05 ppm for acetone-*d*₅, 3.31 ppm for CHD₂OD) and ¹³C (128.06 ppm for C₆D₆, 77.16 ppm for CDCl₃, 73.78 ppm for (CDCl₂)₂, 39.52 ppm for DMSO-*d*₆, 29.84 ppm for acetone-*d*₆) chemical shift referencing. CFCl₃ (0.00 ppm) was used as internal standard for ¹⁹F chemical shift referencing. Abbreviations: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q, quadruplet, br: broad signal, m: massif, mult: multiplet. NMR experiments requiring anhydrous conditions were done in deuterated solvents dried over 3 Å molecular sieve beads.

The high resolution mass spectra were recorded with either TOF or Q-TOF ESI+/- spectrometers. Electrospray ionization (ESI) mass spectra and LC-MS chromatograms were recorded with an ESI-MS apparatus coupled with an HPLC and equipped with an ion-trap using the following settings: ESI+, spray voltage: 5.0 kV, capillary temperature: 160°C, capillary voltage: 46 V, tube lens offset voltage: 30 V. ESI-, spray voltage: 4.5 kV, capillary temperature: 160°C, capillary voltage: -15 V, tube lens offset voltage: -30 V. C18 HPLC column was used for LC-MS analyses.

Melting points (mp) are uncorrected.

ATR-FTIR spectra were recorded at room temperature.

The starting calixarenes were either commercial (**X₄H₄**, **Y₄H₄**, **X₅H₅**, **X₆H₆**, **X₆H₃Me₃**, **Y₆H₆**, **X₈H₈**) or synthesized according to procedures described in the literature (**X₄H₂Me₂**,⁹³ **X₄H₃Aci**,⁹⁴ **X₆H₂Me₄-1,2,3,5**,¹³ **X₆H₂Me₄-1,2,4,5**,¹⁴ **X₆H₂Me₃Ami**,²³ **O₃X₃H₃**,⁹⁵ **OX₄H₄**⁹⁶). Reactions involving *t*BuNCO led to the formation of *N,N'*-di-*tert*-butylurea which was separated from the desired product by flash chromatography. Aqueous phases and celite contaminated with lead after work-up should be treated according to heavy metals related regulations. Calix[n]quinones should be stored at low temperature since darkening and slow degradation was sometime observed for samples left several days at room temperature.

Caution: Reactions described with KOH in CH₂Cl₂ should not be held in any other halogenated solvent which is more acidic than CH₂Cl₂ (e.g. CHCl₃) due to the possible formation of unstable carbenes.

¹³ H. Otsuka, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1542-1547.

¹⁴ R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Casnati, M. Freriks, A. Pochini, F. Ugozzoli, R. Ungaro, P. M. Nieto, M. Carramolino, F. Cuevas, P. Prados, J. De Mendoza, *Synthesis* **1993**, 380-386.

²³ U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552-10560.

⁹³ H. M. Chawla, N. Pant, Bindu Srivastana, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7259-7262.

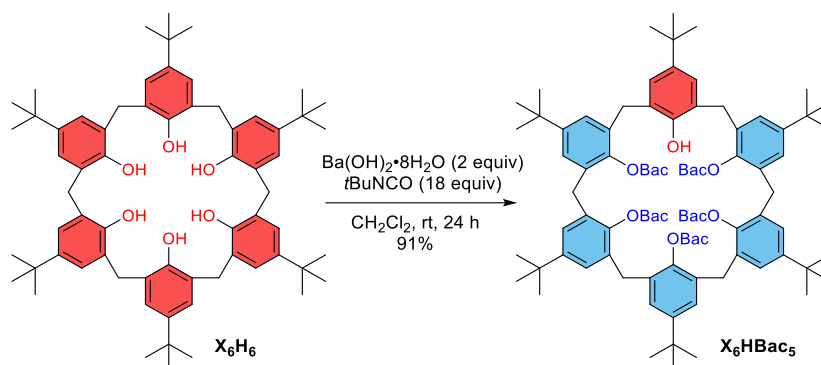
⁹⁴ C.-C. Zeng, J. Y. Becker, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1643-1650.

⁹⁵ B. Dhawan, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1536-1539.

⁹⁶ C. Bavoux, F. Vocanson, M. Perrin, R. Lamartine, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1995**, *22*, 119-130.

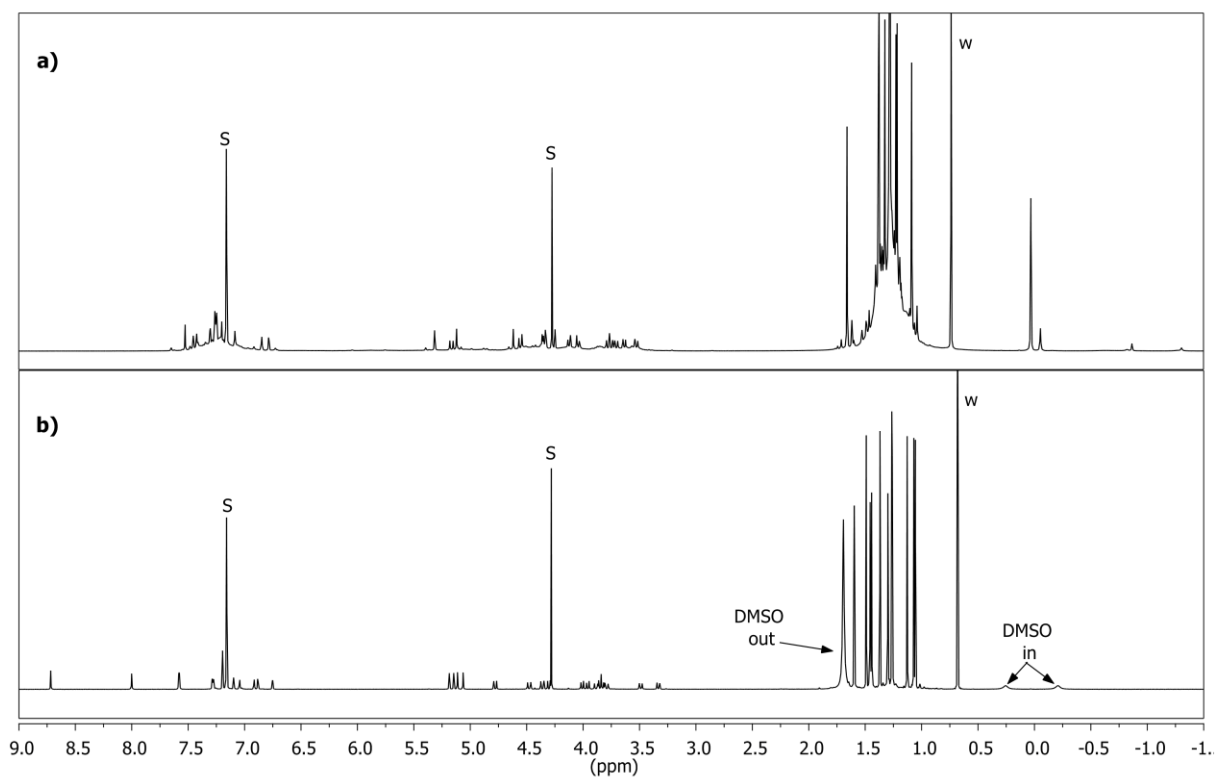
1. Synthetic procedures

p-tBu-calix[6]arene-penta-Bac **X₆HBac₅**

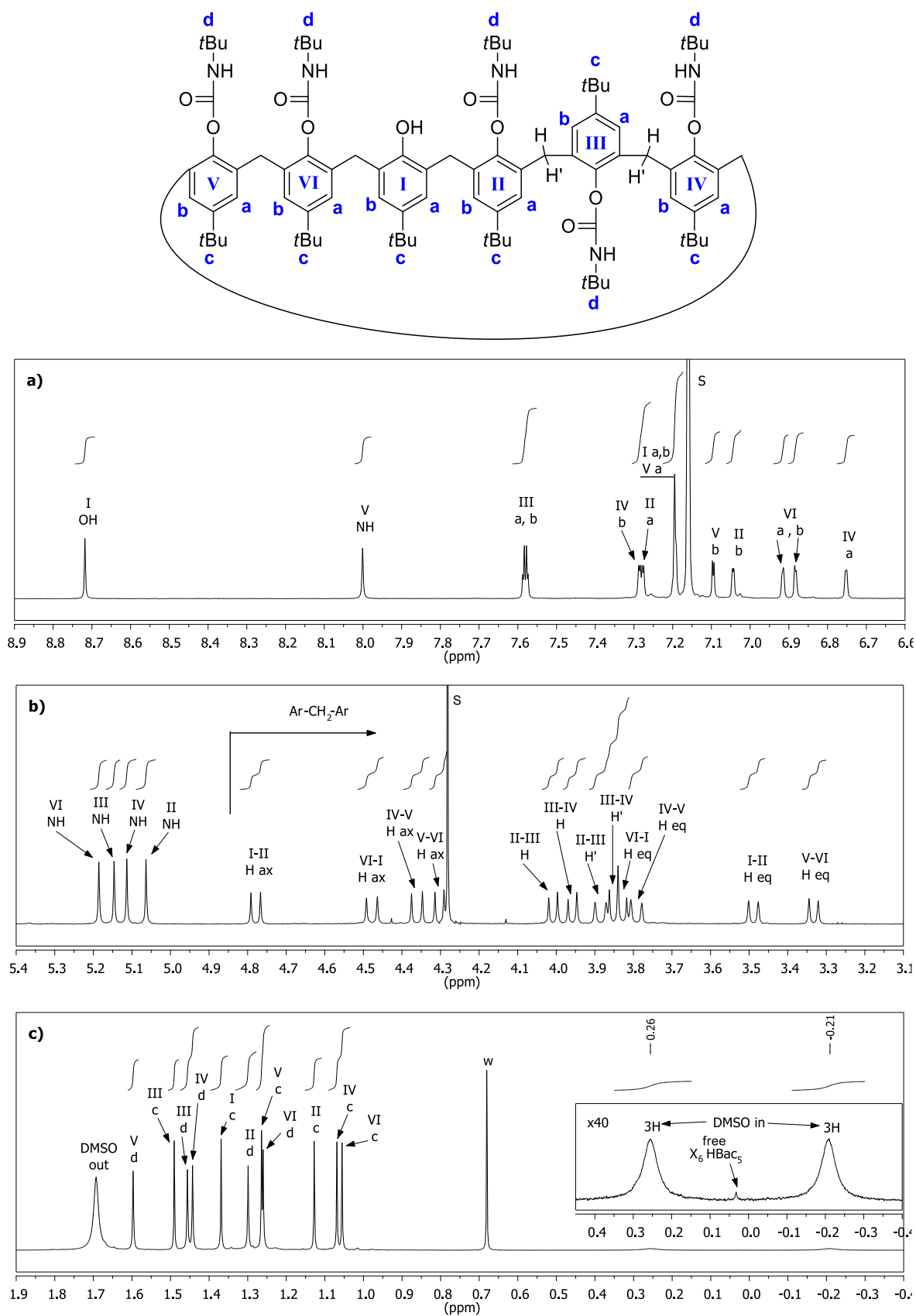


Crushed $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (701 mg, 2.22 mmol) was added to a solution of **X₆H₆** (1.08 g, 1.11 mmol) in CH_2Cl_2 (55 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, $t\text{BuNCO}$ (2.29 mL, 20.1 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24h. CH_2Cl_2 (40 mL) was added and the mixture was washed by $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (0.1 M, 50 mL). The aqueous phase was extracted twice by CH_2Cl_2 (2x 10 mL). The combined organic layers were concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (98:2, v/v)], affording **X₆HBac₅** (1.49 g, 1.01 mmol) as a white solid. Yield: 91%.

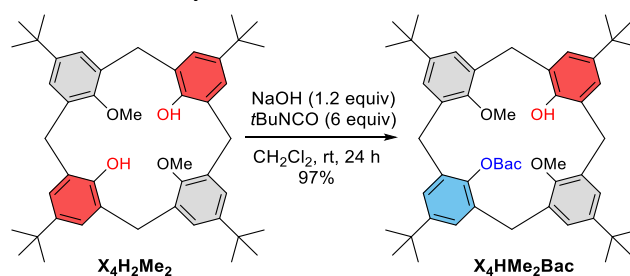
R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (98:2, v/v)] = 0.43. Mp = 210°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2964, 1749, 1454, 1170. ^1H NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{DMSO}$ (99:1, v/v), 298 K) δ (ppm) = 8.72 (s, 1H, OH), 8.00 (s, 1H, NH), 7.59 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.18-7.21 (m, 3H, ArH), 7.10 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.04 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 6.88 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 6.75 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 5.19 (s, 1H, NH), 5.15 (s, 1H, NH), 5.11 (s, 1H, NH), 5.06 (s, 1H, NH), 4.78 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.48 (d, $^2J = 16.8$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.36 (d, $^2J = 17.4$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.30 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.01 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.96 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.88 (d, $^2J = 16.8$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.85 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.83 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.79 (d, $^2J = 17.4$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.49 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.33 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, ArCH₂), 1.60 (s, 9H, N-tBu), 1.49 (s, 9H, N-tBu), 1.46 (s, 9H, N-tBu), 1.44 (s, 9H, Ar-tBu), 1.37 (s, 9H, Ar-tBu), 1.30 (s, 9H, N-tBu), 1.26(4) (s, 9H, Ar-tBu), 1.26(0) (s, 9H, N-tBu), 1.13 (s, 9H, Ar-tBu), 1.07 (s, 9H, Ar-tBu), 1.06 (s, 9H, Ar-tBu), 0.26 (br, 3H, 1 Me DMSO_{in}), -0.21 (br, 3H, 1 Me DMSO_{in}). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ (99:1, v/v), 298 K) δ (ppm) = 154.1, 153.2, 152.6, 151.8(4), 151.7(6), 149.6, 147.9, 147.7, 147.0, 146.9, 146.8, 146.7, 145.6, 145.4, 144.9, 144.7, 141.6, 135.4, 135.2, 133.6, 133.3, 133.1, 132.6, 132.5, 132.0, 131.6, 130.1, 128.8, 128.7, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 126.5, 125.9, 125.7, 124.3, 124.2, 123.9, 123.2, 122.7, 51.5, 51.2, 51.0, 50.9, 50.2, 35.4, 35.3, 34.6, 34.5, 34.2(4), 34.1(6), 34.1(4), 34.1(0), 31.8(8), 31.8(5), 31.8, 31.7, 31.6, 31.3, 29.8, 29.5, 29.1, 29.0, 28.6. HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{91}\text{H}_{129}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 1490.9586, found 1490.9586.



^1H NMR spectrum (600 MHz, 298 K) of (a) X_6HBac_5 in solution in C_6D_6 and (b) $\text{DMSO}@\text{X}_6\text{HBac}_5$ complex generated *in situ* in $\text{C}_6\text{D}_6/\text{DMSO}$ (99:1, v/v). S: residual solvents, w: residual water.

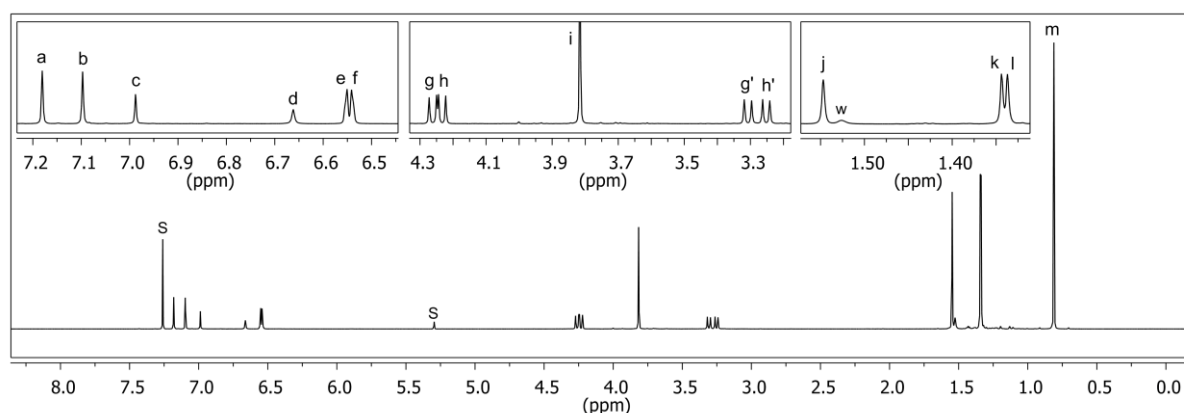
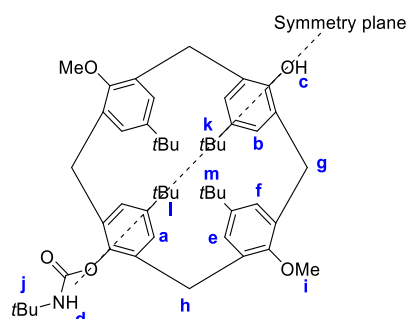


Assignment of the ^1H NMR spectrum of $\text{DMSO}@X_6\text{HBac}_5$ (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{DMSO}$ (99:1, v/v), 298 K). S: residual solvents, w: residual water. "H ax" and "H eq" refer respectively to the axial and equatorial hydrogen atoms of the methylene bridges.

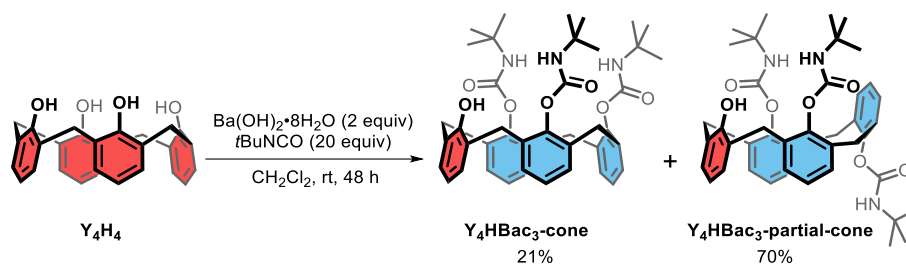
p-*t*Bu-calix[4]arene-1,3-dimethyl-2-mono-Bac **X₄HMe₂Bac**

Freshly crushed NaOH (10 mg, 0.25 mmol) was added to a solution of **X₄H₂Me₂** (138 mg, 0.204 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (139 μ L, 1.22 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/AcOEt (98:2, v/v)] affording calixarene **X₄HMe₂Bac** (154 mg, 0.198 mmol) as a white solid. Yield: 97%.

R_f [CH₂Cl₂/AcOEt (98:2, v/v)] = 0.48. Mp = 229-240°C (sublimation). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2962, 1739, 1483, 1183. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.18 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 2H, ArH), 6.99 (s, 1H, OH), 6.66 (s, 1H, NH), 6.55 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 2H, ArH), 6.54 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 2H, ArH), 4.26 (d, ²*J* = 13.4 Hz, 2H, ArCH₂^{ax}), 4.23 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 2H, ArCH₂^{ax}), 3.82 (s, 6H, OMe), 3.31 (d, ²*J* = 13.4 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 3.25 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 1.55 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.34(4) (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.33(7) (s, 9H, Ar-*t*Bu), 0.81 (s, 18H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 154.0, 152.1, 150.7, 147.8, 146.1, 145.4, 141.6, 135.86, 131.95, 131.80, 128.16, 125.46, 125.41, 125.25, 125.05, 62.95, 49.83, 34.41, 34.00, 33.85, 31.90, 31.77, 31.50, 31.21, 31.10, 29.27. HRMS (ESI⁺): calcd for C₅₁H₇₀NO₅ [M+H]⁺ 776.5254, found 776.5258.

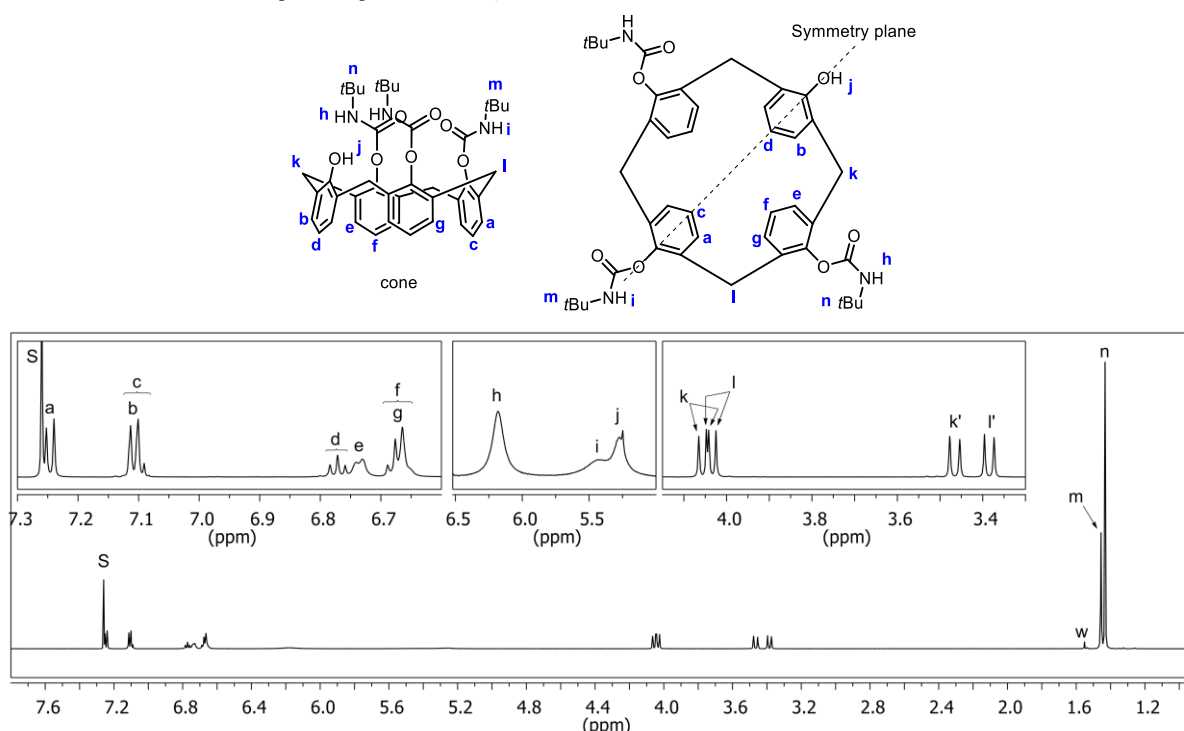


Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **X₄HMe₂Bac** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). S: residual solvents, w: residual water.

Calix[4]arene-tri-Bac **Y₄HBac₃**

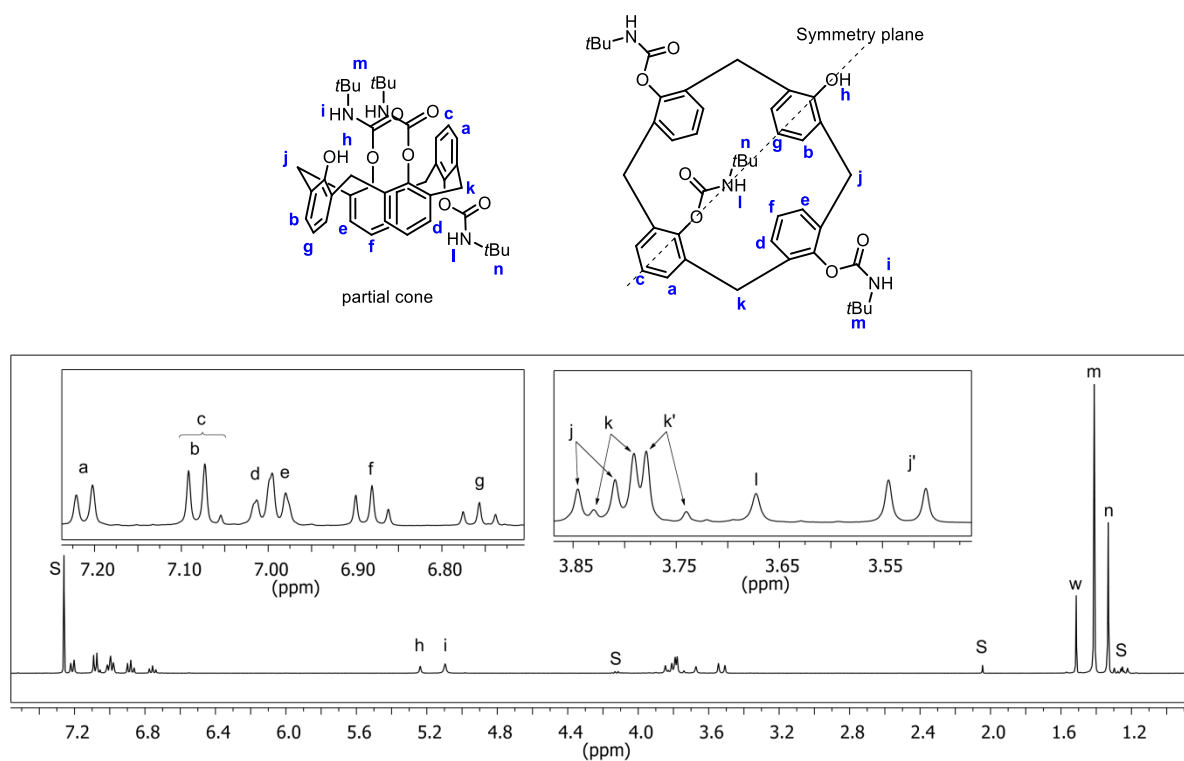
Crushed $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (190 mg, 0.602 mmol) was added to a solution of calixarene **Y₄H₄** (125 mg, 0.294 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (688 μL , 6.02 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 48h. The mixture was washed by HCl_{aq} (0.1 M, 15 mL). The aqueous phase was washed twice by CH_2Cl_2 (2x 2 mL). The combined organic layers were concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (98:2 then 96:4, v/v)], affording two atropisomers of calixarene **Y₄HBac₃** as white solids, i.e. **Y₄HBac₃-cone** (44.1 mg, 0.0611 mmol, yield 21%) and **Y₄HBac₃-partial-cone** (150 mg, 0.208 mmol, yield 70%).

Y₄HBac₃-cone: R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (98:2, v/v)] = 0.26. Mp = 270–285°C (sublimation). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1731, 1532, 1456, 1187. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.25 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.08–7.12 (m, 3H, ArH), 6.77 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.74 (br, 2H, ArH), 6.63–6.70 (m, 4H, ArH), 6.18 (br, 2H), 5.44 (br, 1H), 5.28 (s, 1H, OH), 4.05 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 4.04 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 3.47 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.38 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.43 (s, 18H, *t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 153.4, 153.2, 153.0, 147.2, 145.1, 136.0, 133.8, 132.7, 130.0, 129.6, 128.9, 128.7, 128.2, 126.8, 125.7, 120.3, 51.2, 50.8, 32.2, 31.2, 29.3, 28.9. HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 744.3619, found 744.3615.

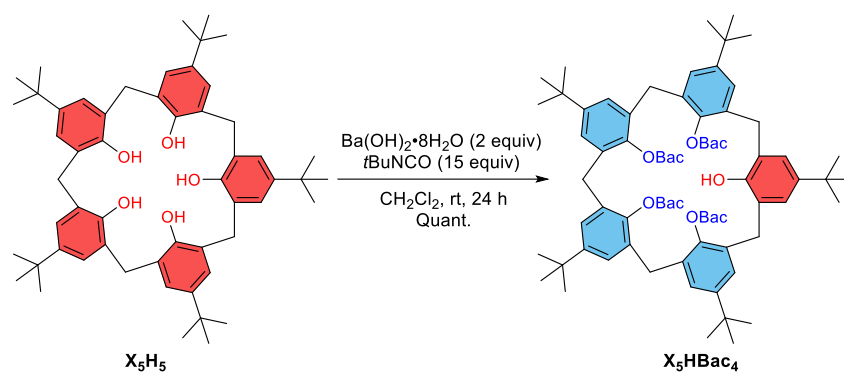


Structure and assigned ^1H NMR spectrum of **Y₄HBac₃-cone** (600 MHz, CDCl_3 , 298 K). S: residual solvent, w: residual water. The assignment of signals **h**, **i** and **j** is based on the integrated intensities and on a very weak correlation observed in the HMBC spectrum.

Y₄HBac₃-partial-cone: R_f [CH₂Cl₂/AcOEt (98:2, v/v)] = 0.17. Mp = 215-220°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 1738, 1455, 1174. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.21 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.05-7.11 (m, 3H, ArH), 6.96-7.03 (m, 4H, ArH), 6.88 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 6.76 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 5.24 (s, 1H, OH), 5.10 (s, 2H, NH), 3.83 (d, ²J = 14.5 Hz, 2H, ArCH₂^{ax}), 3.81 (d, ²J = 15.6 Hz, 2H, ArCH₂), 3.76 (d, ²J = 15.6 Hz, 2H, ArCH₂), 3.67 (s, 1H, NH), 3.53 (d, ²J = 14.5 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 1.41 (s, 18H, tBu), 1.33 (s, 9H, tBu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 152.7, 151.6, 151.0, 148.5, 146.8, 135.3, 134.3, 133.4, 129.7, 129.5, 129.3, 129.1, 128.0, 125.1, 124.0, 119.6, 50.8, 50.5, 37.7, 33.2, 29.1, 29.0. HRMS (ESI+): calcd for C₄₃H₅₂N₃O₇ [M+H]⁺ 722.3800, found 722.3796.

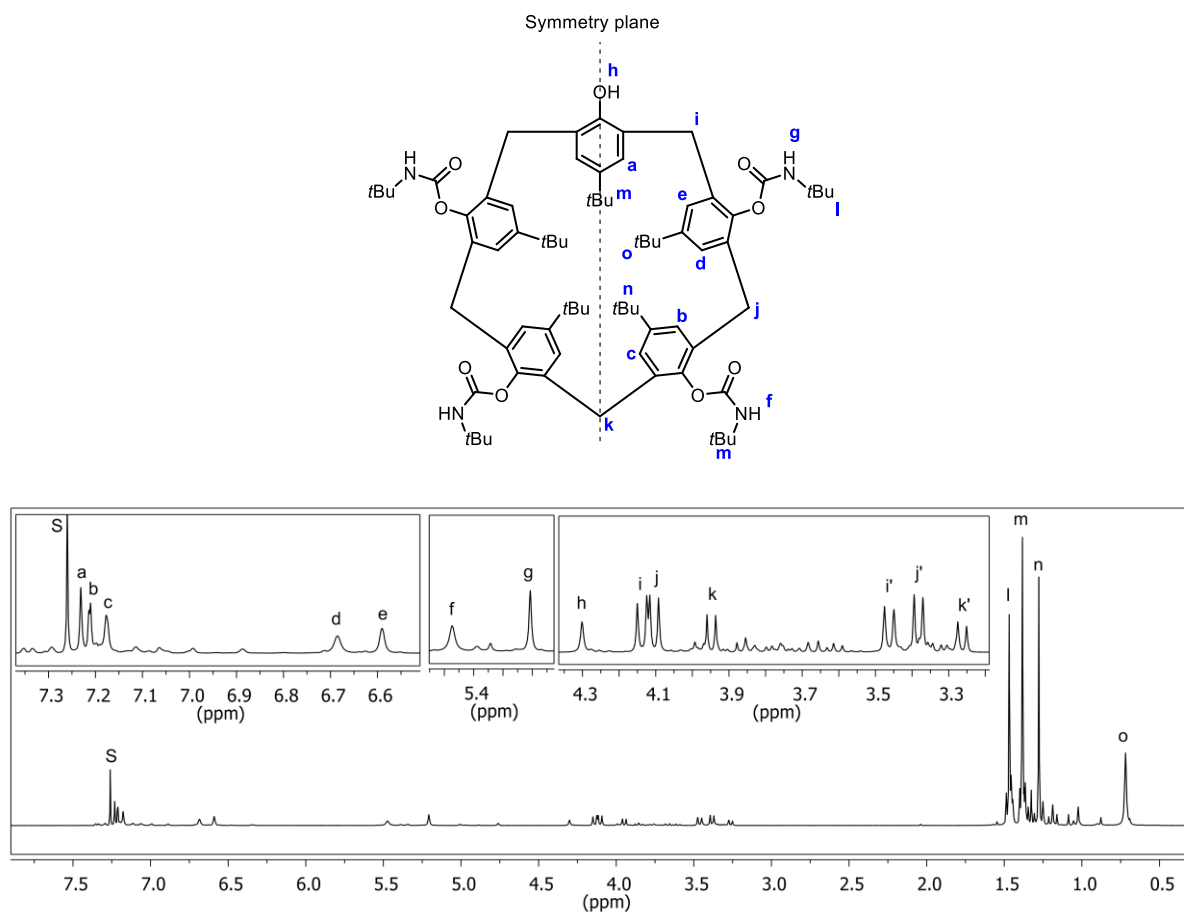


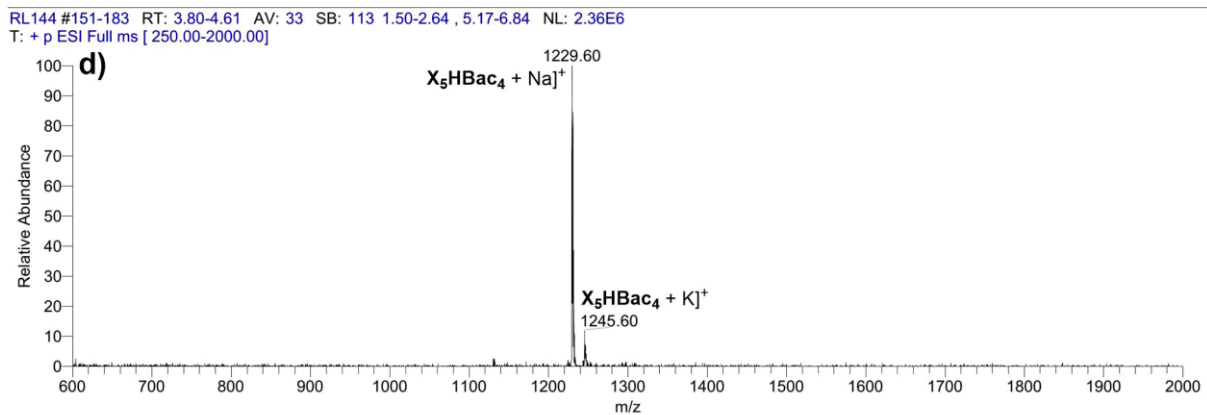
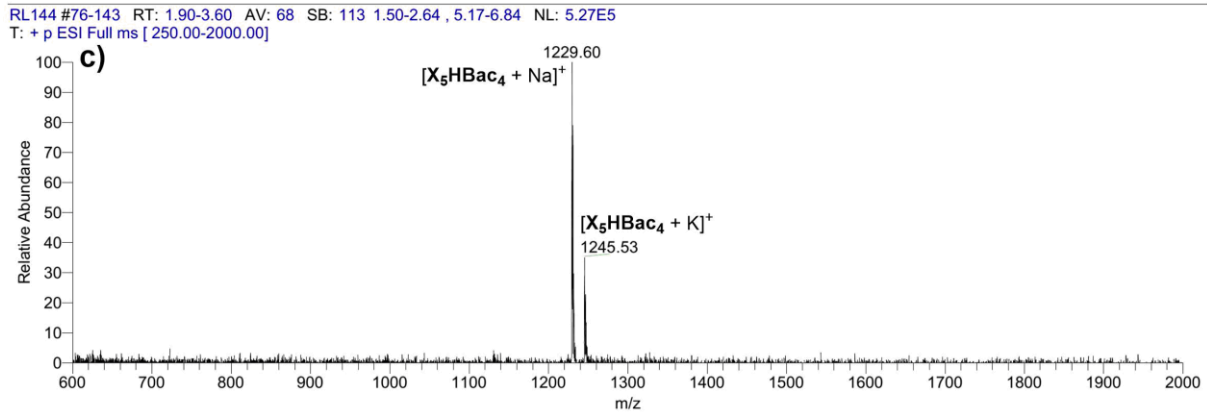
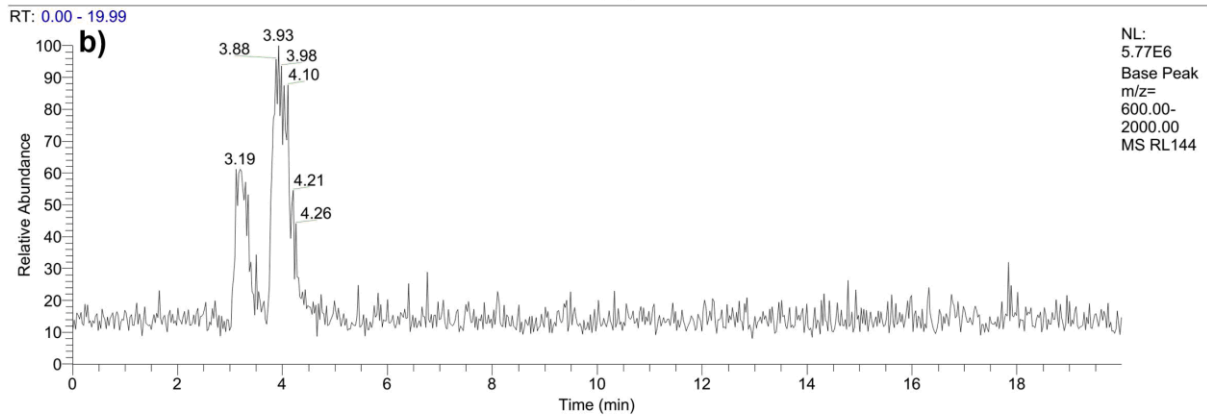
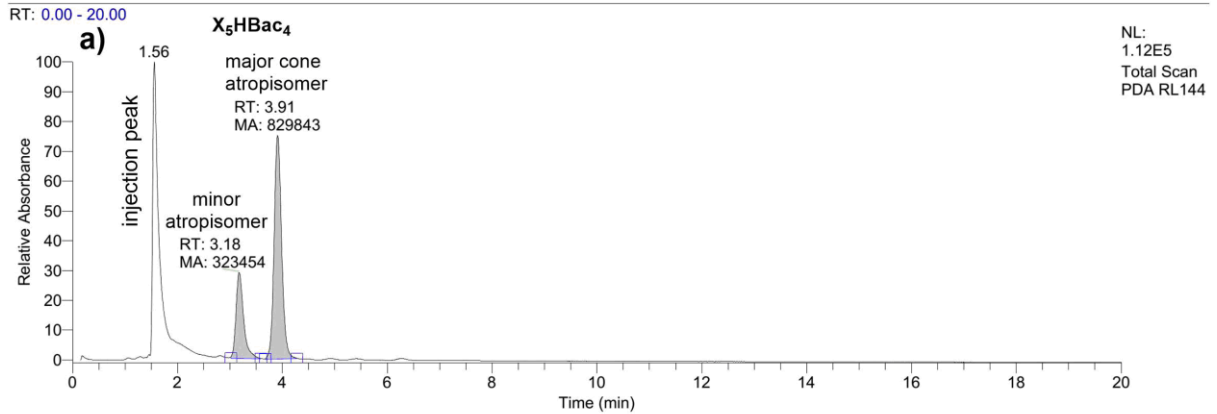
Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **Y₄HBac₃-partial-cone** (400 MHz, CDCl₃, 298 K). S: residual solvents, w: residual water.

p-*t*Bu-calix[5]arene-tetra-Bac **X₅HBac₄**

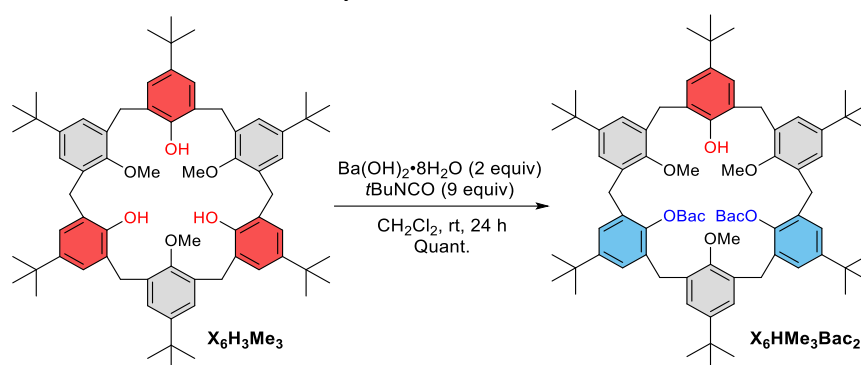
Crushed Ba(OH)₂·8H₂O (168 mg, 0.536 mmol) was added to a solution of calixarene **X₅H₅** (220 mg, 0.271 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (456 μL, 4.00 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24h. CH₂Cl₂ (7 mL) was added and the mixture was washed by HCl_(aq) (0.1 M, 10 mL). The aqueous phase was washed twice by CH₂Cl₂ (2x 5 mL). The combined organic layers were concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/AcOEt (98:2, v/v)], affording calixarene **X₅HBac₄** (326 mg, 0.270 mmol) as a white solid. Quantitative yield. It is noteworthy to mention that the isolated product **X₅HBac₄** is actually a 72:28 mixture of two atropisomers according to LC-MS analysis (*vide infra*). The major one corresponds to the cone atropisomer and has been fully characterized by NMR spectroscopy while the minor one could not be characterized.

R_f [CH₂Cl₂/AcOEt (98:2, v/v)] = 0.44. Mp = 191-196°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2963, 1746, 1478, 1177. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 323 K) δ (ppm) (cone atropisomer) = 7.23 (s, 2H, ArH), 7.21 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.17 (s, 2H, ArH), 6.69 (s, 2H, ArH), 6.60 (s, 2H, ArH), 5.48 (s, 2H, NH), 5.23 (s, 2H, NH), 4.38 (s, 1H, OH), 4.14 (d, ²*J* = 15.4 Hz, 2H, ArCH₂^{ax}), 4.10 (d, ²*J* = 14.3 Hz, 2H, ArCH₂^{ax}), 3.95 (d, ²*J* = 14.2 Hz, 1H, ArCH₂^{ax}), 3.45 (d, ²*J* = 15.4 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 4.38 (d, ²*J* = 14.3 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 3.27 (d, ²*J* = 14.2 Hz, 1H, ArCH₂^{eq}), 1.47 (s, 18H, N-*t*Bu), 1.37-1.39 (m, 27H, N-*t*Bu and Ar-*t*Bu), 1.27 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 0.72 (s, 18H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) (cone atropisomer) = 153.0, 150.2, 148.0, 147.9, 144.5, 143.4, 143.1, 133.9, 133.2, 133.0, 132.0, 127.1, 127.0, 126.3, 126.2, 124.7, 124.0, 51.0, 50.9, 34.4, 34.2, 34.1, 31.8, 31.5, 31.4, 31.1, 29.9, 28.9, 28.8. HRMS (ESI⁺): calcd for C₇₅H₁₀₇N₄O₉ [M+H]⁺ 1207.8038, found 1207.8059.





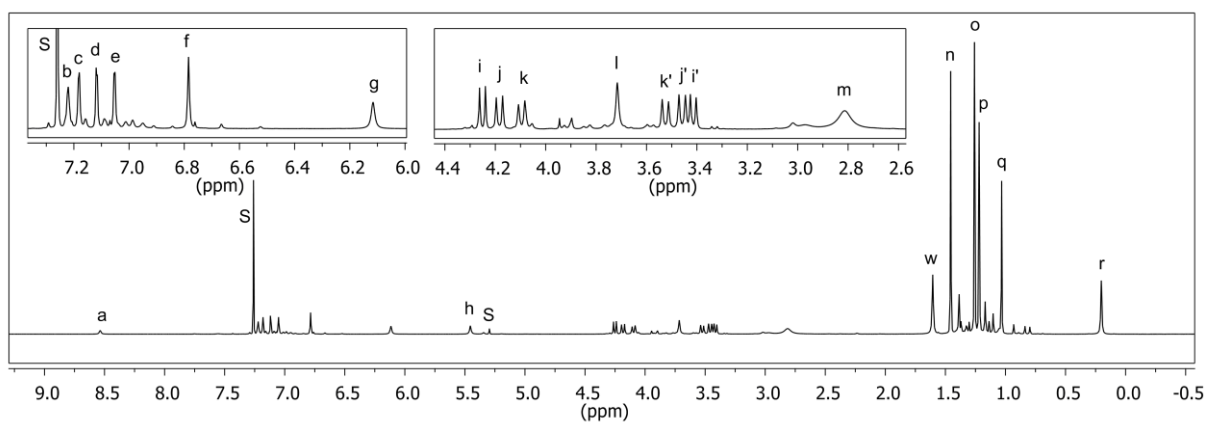
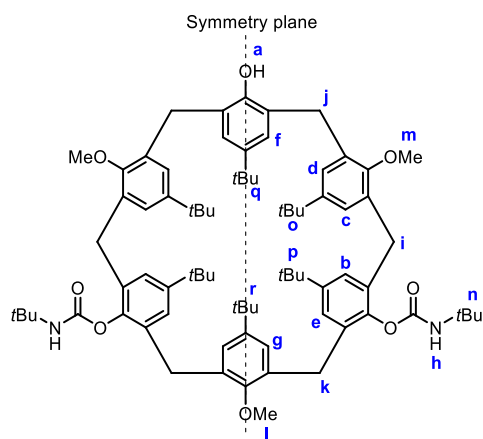
LC-MS chromatogram of X_5HBac_4 (eluent: MeOH). RT: retention time. MA: area of the peak. a) PDA. b) MS chromatogram. c) MS spectrum (ESI+) of the peak at RT=3.18 min. d) MS spectrum (ESI+) of the peak at RT=3.91 min.

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac **X₆HMe₃Bac₂**

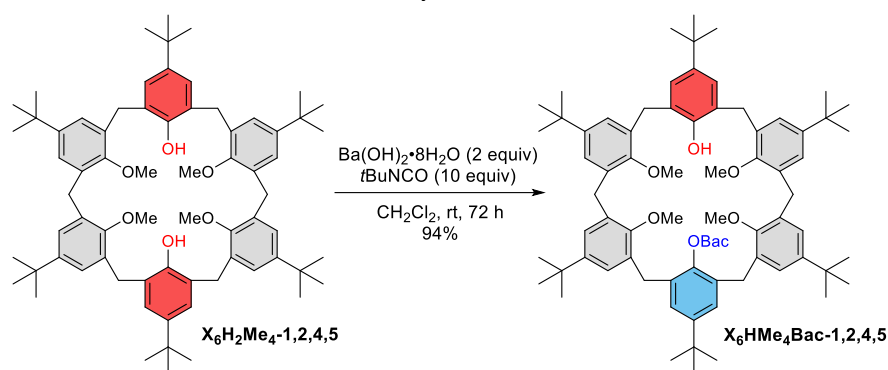
Crushed $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (735 mg, 2.33 mmol) was added to a solution of calixarene **X₆H₃Me₃** (1.19 g, 1.17 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (1.20 mL, 10.5 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24h. CH_2Cl_2 (50 mL) was added and the mixture was washed by $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (0.1 M, 50 mL). The aqueous phase was washed twice by CH_2Cl_2 (2x 10 mL). The combined organic layers were concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (98:2, v/v)], affording calixarene **X₆HMe₃Bac₂** (1.42 g, 1.17 mmol) as a white solid. Quantitative yield.

R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (98:2, v/v)] = 0.51. Mp = 196-200°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2961, 1746, 1481, 1174. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 8.54 (s, 1H, OH), 7.22 (s, 2H, ArH), 7.18 (s, 2H, ArH), 7.12 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 2H, ArH), 6.78 (s, 2H, ArH), 6.12 (s, 2H, ArH), 5.45 (s, 2H, NH), 4.25 (d, $^2J = 13.8$, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 4.18 (d, $^2J = 15.3$, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 4.10 (d, $^2J = 15.2$, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.53 (d, $^2J = 15.2$, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.46 (d, $^2J = 15.3$, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.41 (d, $^2J = 13.8$, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 2.81 (s, 6H, OMe), 1.46 (s, 18H, N-*t*Bu), 1.26 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.22 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.03 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 0.20 (s, 9H, Ar-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 153.8, 153.3, 149.7, 148.3, 146.9, 145.6, 145.4, 142.3, 134.3, 133.9, 133.5, 132.0, 127.1, 126.6, 126.3, 126.1, 124.7, 124.1, 61.3, 60.8, 50.9, 34.6(2), 34.5(9), 34.2, 33.8, 31.8(2), 31.7(6), 31.7(3), 31.6(8), 31.0, 30.9, 29.3. HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{79}\text{H}_{108}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1235.8003, found 1235.8004.

The ^1H NMR spectrum of this compound shows the presence of a major cone conformation besides minor(s) conformation(s) (*vide infra*). All these conformations are in slow exchange on the NMR chemical shift time scale. A 2D ROESY experiment confirmed that the different species observed on the ^1H NMR spectrum are indeed conformers. The major conformation (cone) has been fully characterized by NMR spectroscopy.

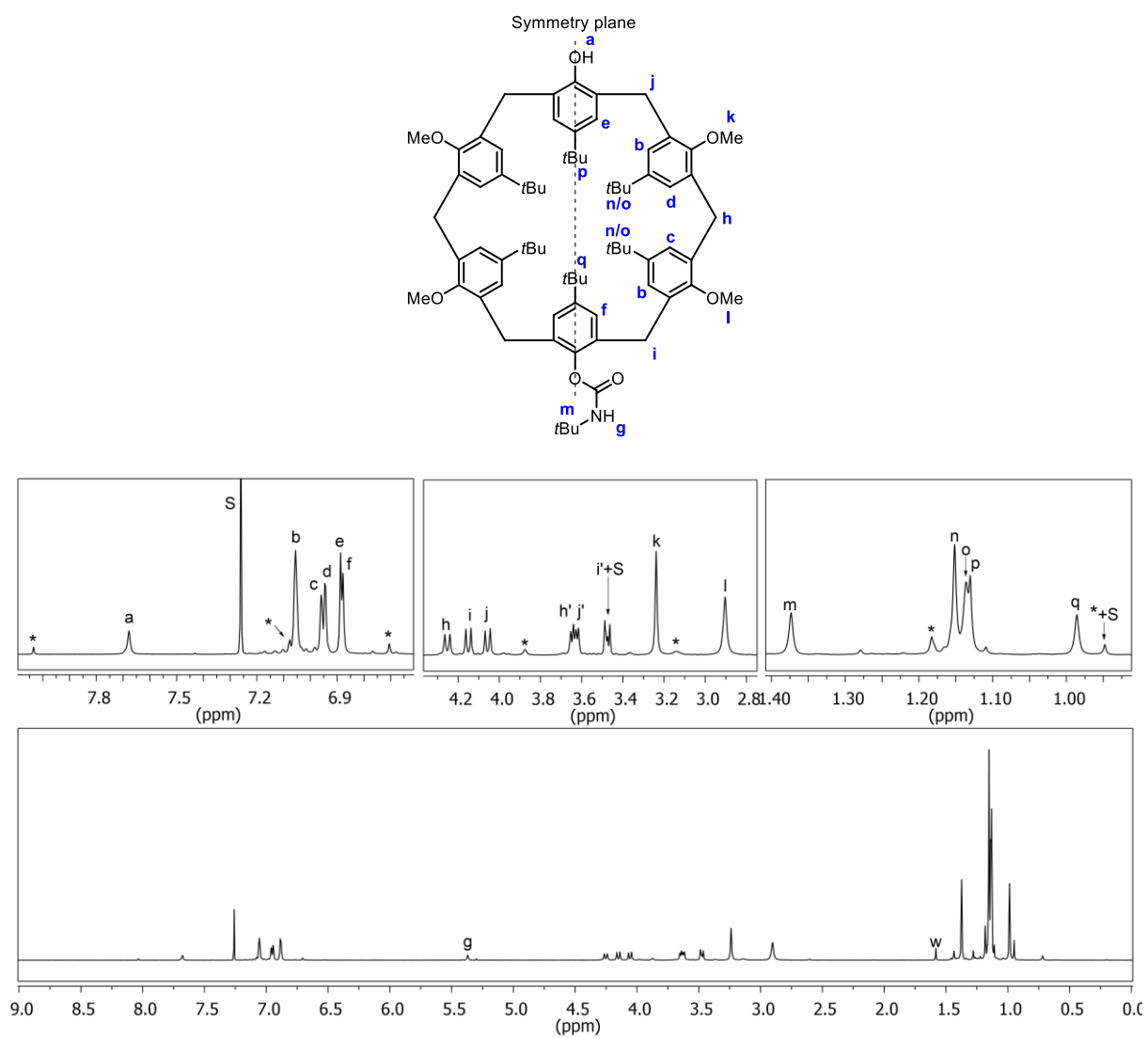


Structure and assigned 1H NMR spectrum of $X_6HMe_3Bac_2$ (600 MHz, $CDCl_3$, 298 K). S: residual solvents, w: residual water.

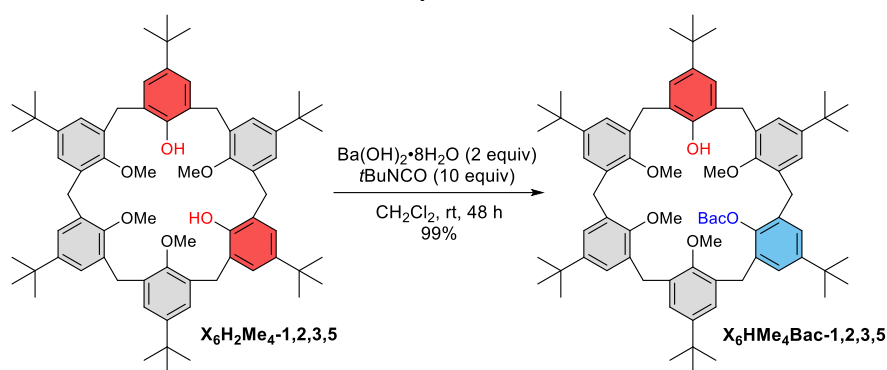
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,4,5-tetramethyl-3-mono-Bac **X₆HMe₄Bac-1,2,4,5**

First, starting material **X₆H₂Me₄-1,2,4,5** has been recrystallized from chloroform/methanol in order to improve its solubility in CH_2Cl_2 . Crushed $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (64.3 mg, 0.204 mmol) was added to a solution of calixarene **X₆H₂Me₄-1,2,4,5** (104 mg, 0.101 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, $t\text{BuNCO}$ (116 μL , 1.02 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 72h. The reaction mixture was washed with HCl_{aq} (0.1 M, 5 mL) and the organic layer was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v)] affording 107 mg of a 93:7 mixture of calixarene **X₆HMe₄Bac-1,2,4,5** (0.0887 mmol) and starting material **X₆H₂Me₄-1,2,4,5** (0.0067 mmol) as a white solid. Further separation of these two compounds could not be achieved. Yield: 94% based on the conversion of **X₆H₂Me₄-1,2,4,5**.

R_f [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v)] = 0.38. Mp = 169–178°C (mixture). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2960, 1747, 1481, 1174. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.68 (s, 1H, OH), 7.04–7.07 (m, 4H, ArH), 6.95 (s, 2H, ArH), 6.94 (d, 4J = 1.7 Hz, 2H, ArH), 6.89 (s, 2H, ArH), 6.88 (s, 2H, ArH), 5.37 (s, 1H, NH), 4.25 (d, 2J = 14.9 Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 4.15 (d, 2J = 14.8 Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 4.06 (d, 2J = 14.8 Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 3.64 (d, 2J = 14.9 Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.63 (d, 2J = 14.8 Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.48 (d, 2J = 14.8 Hz, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.24 (s, 6H, OMe), 2.90 (s, 6H, OMe), 1.37 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.15 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.14 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.13 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 0.99 (s, 9H, Ar-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 154.4, 153.1, 149.7, 147.2, 146.7, 145.9, 144.7, 142.0, 133.8(4), 133.7(8), 133.4, 132.7(0), 132.6(8), 127.1, 126.6, 126.5, 126.3, 125.7, 124.9, 124.8, 61.2, 60.8, 50.6, 34.3(0), 34.2(6), 34.2, 34.0, 31.6(2), 31.5(6), 31.5, 31.3, 31.2, 30.7, 29.0. HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{75}\text{H}_{102}\text{NO}_7$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 1128.7651, found 1128.7625.

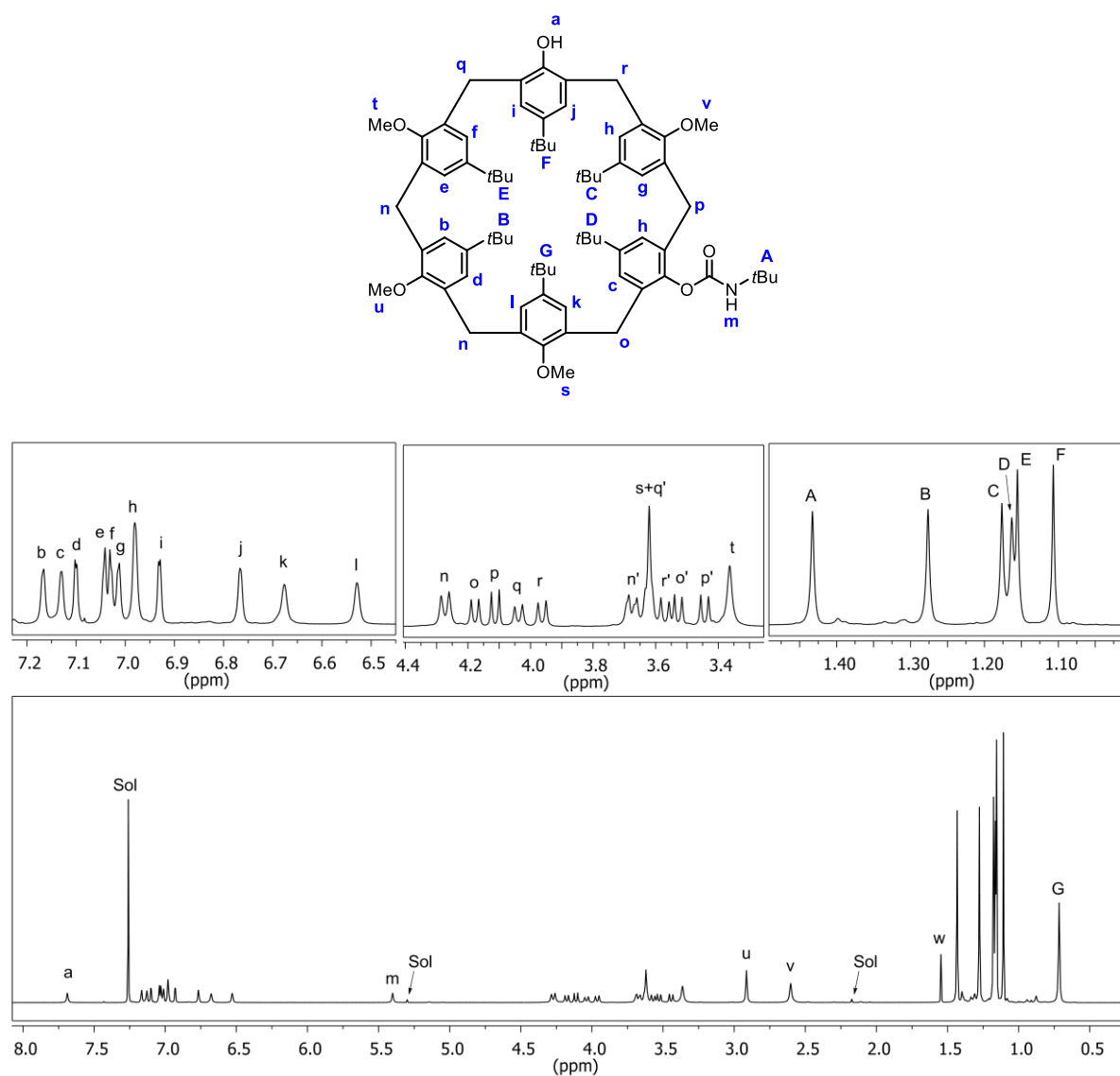


Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **X₆HMe₄Bac-1,2,4,5** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). *: unreacted starting material **X₆H₂Me₄-1,2,4,5**. S: residual solvent, w: residual water.

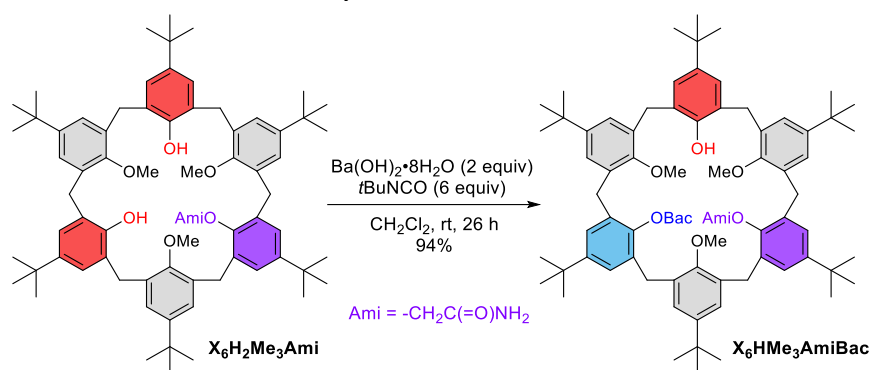
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3,5-tetramethyl-3-mono-Bac **X₆HMe₄Bac-1,2,3,5**

Crushed $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (63.9 mg, 0.203 mmol) was added to a solution of calixarene **X₆H₂Me₄-1,2,3,5** (104 mg, 0.101 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (116 μL , 1.02 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was washed with HCl_{aq} (0.1 M, 5 mL) and the organic layer was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v)], affording calixarene **X₆HMe₄Bac-1,2,3,5** (113 mg, 0.100 mmol) as a white solid. Yield: 99%.

R_f [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v)] = 0.35. Mp = 168–172°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2961, 1748, 1481, 1174. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ = 7.69 (s, 1H, OH), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.13 (s, 1H, ArH), 7.10 (d, 4J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.01 (s, 1H, ArH), 6.98 (s, 2H, ArH), 6.93 (d, 4J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 5.40 (s, 1H, NH), 4.23–4.31 (m, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 4.18 (d, 2J = 14.4 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 4.11 (d, 2J = 14.8 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 4.04 (d, 2J = 14.7 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 3.96 (d, 2J = 15.4 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{ax}}$), 3.65–3.71 (m, 2H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.60–3.65 (m, 4H, OMe + $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.57 (d, 2J = 15.4 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.53 (d, 2J = 14.4 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.44 (d, 2J = 14.8 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{eq}}$), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.91 (s, 3H, OMe), 2.60 (s, 3H, OMe), 1.43 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.28 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.18 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.16(3) (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.15(5) (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.11 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 0.72 (s, 9H, Ar-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 154.8, 153.7, 153.6, 153.3, 152.7, 149.7, 147.7, 146.8, 146.5, 146.1, 145.3, 145.1, 142.0, 134.0, 133.8, 133.7, 133.4, 133.1, 132.6, 132.4, 132.2, 127.3, 127.0, 126.9, 126.6, 126.3, 125.9, 125.7, 125.5, 125.1, 125.0, 124.8, 124.6, 61.3, 60.9, 60.8, 60.6, 50.6, 34.4, 34.3(4), 34.3(2), 34.2(8), 33.9(9), 33.9(6), 31.9, 31.8, 31.7, 31.5(9), 31.5(6), 31.5, 31.2, 31.1, 31.0, 30.3, 29.0. HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{75}\text{H}_{101}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1150.7476, found 1150.7474.

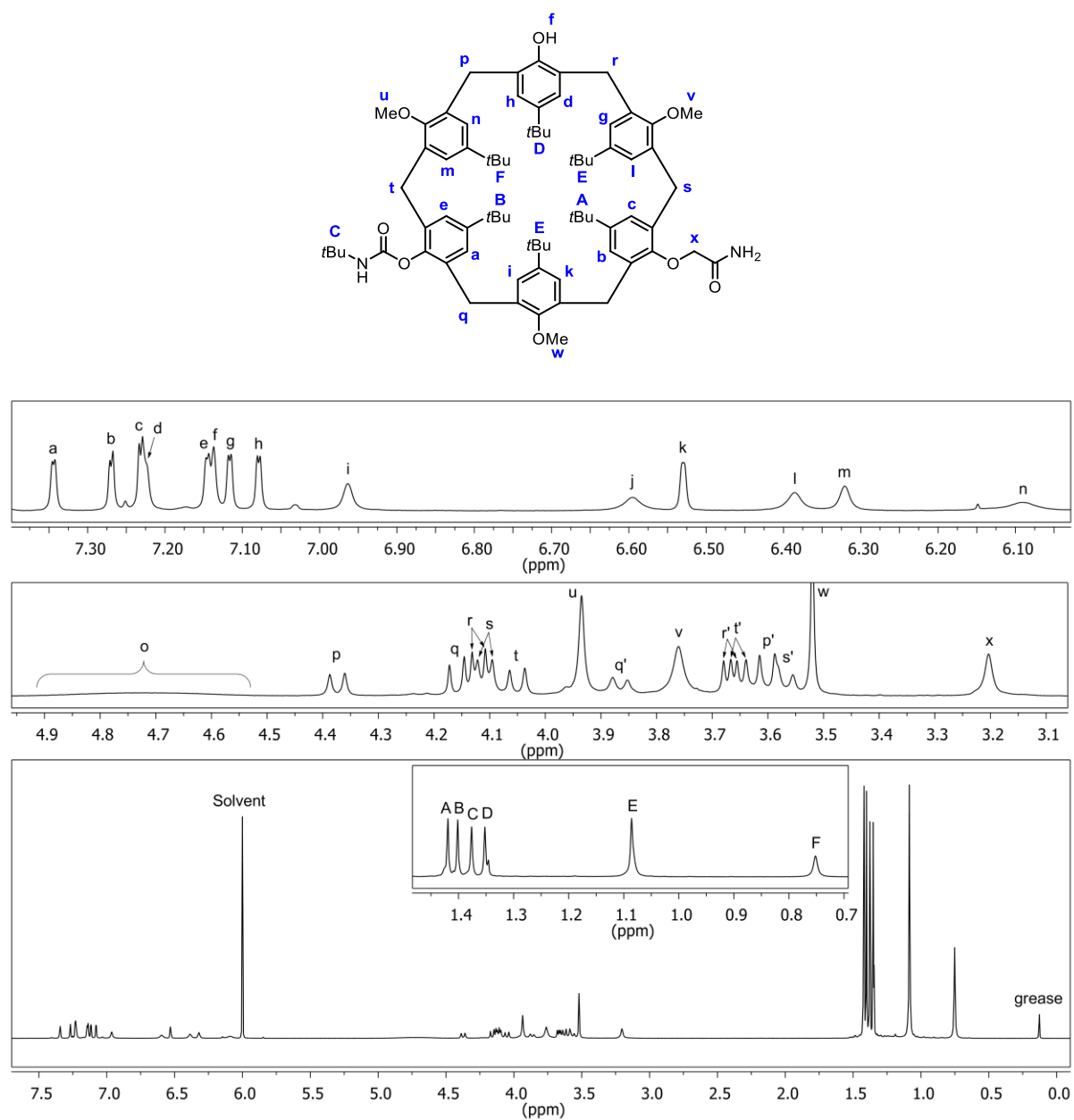


Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **X₆HMe₄Bac-1,2,3,5** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). Sol: residual solvents, w: residual water.

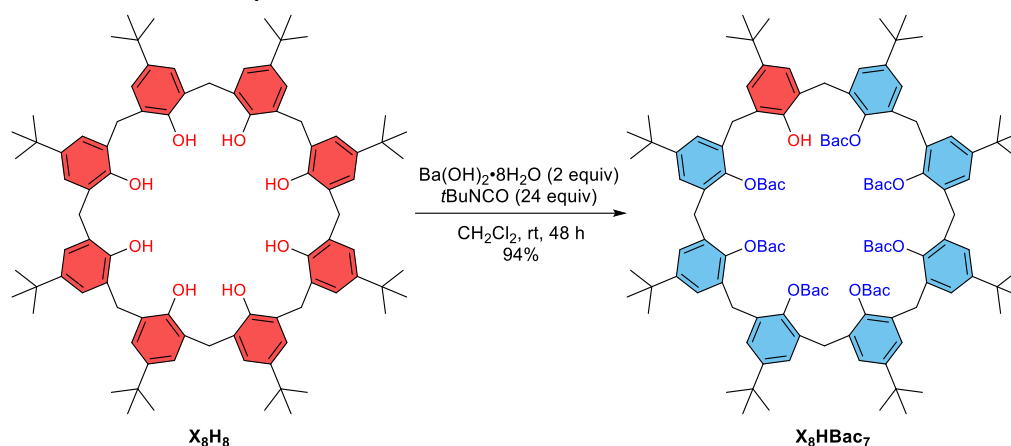
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2-monoamide-4-mono-Bac **X₆HMe₃AmiBac**

Crushed $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (33.0 mg, 0.105 mmol) was added to a solution of calixarene **X₆H₂Me₃Ami** (54.6 mg, 0.0509 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 1h, *t*BuNCO (35 μL , 0.30 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 26h. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (4:1, v/v)], affording calixarene **X₆HMe₃AmiBac** (56.4 mg, 0.0481 mmol) as a pale orange solid. Yield: 94%.

R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (19:1, v/v)] = 0.41. Mp = 190°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2961, 1683, 1481, 1200. ^1H NMR (600 MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$, 353 K) : δ (ppm) = 7.34 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.27 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, ArH), 7.21-7.25 (m, 2H, ArH), 7.15 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 7.14 (s, 1H, OH), 7.12 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 6.96 (br, 1H, ArH), 6.60 (br, 1H), 6.53 (s, 1H, ArH), 6.39 (br, 1H, ArH), 6.32 (br, 1H, ArH), 6.09 (br, 1H, ArH), 4.72 (br, 2H), 4.37 (d, $^2J = 16.2$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.16 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.12 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.11 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.05 (d, $^2J = 16.3$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.87 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.76 (br, 3H, OMe), 3.67 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.65 (d, $^2J = 16.4$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.60 (d, $^2J = 16.4$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.57 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.20 (br, 2H, OCH₂C(O)N), 1.42 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.40 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.38 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.35 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.06-1.11 (m, 18H, Ar-*t*Bu), 0.75 (s, 9H, Ar-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$, 353 K) δ (ppm) = 170.8, 153.6, 153.4, 153.1, 152.9, 149.8, 147.4, 147.2, 147.0, 146.1, 145.6, 145.5, 142.5, 134.6, 133.6, 133.5, 133.1, 132.7, 132.6, 132.4, 132.0, 131.4, 131.3, 128.1, 128.0, 127.4, 126.7, 126.4, 125.9, 125.6, 125.3, 125.1(1), 125.0(6), 124.1, 124.0, 123.9, 71.7, 61.2, 59.8, 58.8, 50.0, 34.0, 33.9, 33.8, 33.6(6), 33.6(5), 31.5, 31.4, 31.3, 31.1, 31.0, 30.8, 29.5, 28.7. HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{76}\text{H}_{103}\text{N}_2\text{O}_8$ [M+H]⁺ 1171.7714, found 1171.7711.



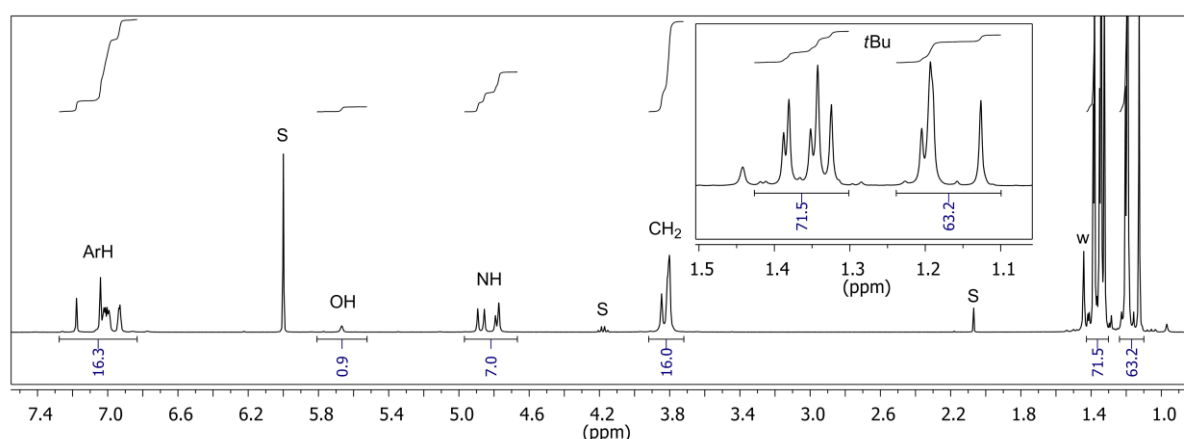
Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **X₆HMe₃AmiBac** (600 MHz, (CDCl₂)₂, 353 K).

p-*t*Bu-calix[8]arene-hepta-Bac **X₈HBac₇**

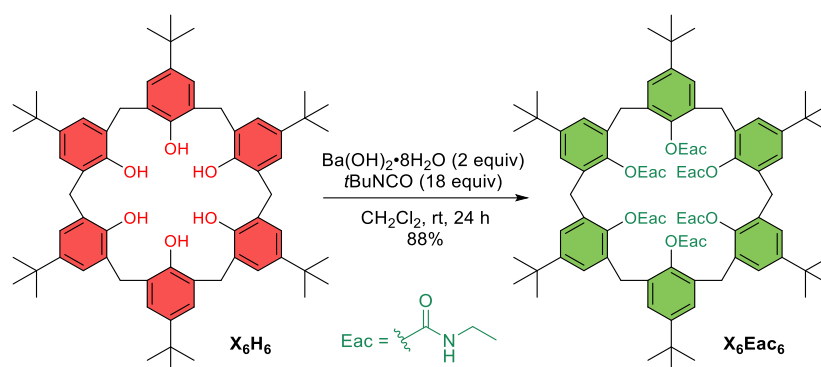
Crushed Ba(OH)₂·8H₂O (62.1 mg, 0.197 mmol) was added to a solution of calixarene **X₈H₈** (127 mg, 0.0979 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 1 h, *t*BuNCO (268 μL, 2.35 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/AcOEt (99:1, v/v)], affording calixarene **X₈HBac₇** (184 mg, 0.0924 mmol) as a white solid. Yield: 94%.

R_f [CH₂Cl₂/AcOEt (99:1, v/v)] = 0.30. Mp = 221°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2967, 1748, 1456, 1174. ¹H NMR (400 MHz, (CDCl₂)₂, 398 K) δ (ppm) = 7.18 (s, 2H, ArH), 6.96-7.07 (m, 10H, ArH), 6.90-6.96 (m, 4H, ArH), 5.67 (s, 1H, OH), 4.89 (s, 2H, NH), 4.86 (s, 2H, NH), 4.79 (s, 1H, NH), 4.77 (s, 2H, NH), 3.76-3.87 (m, 16H, ArCH₂), 1.39 (s, 9H, *t*Bu), 1.38 (s, 18H, *t*Bu), 1.35 (s, 9H, *t*Bu), 1.34 (s, 18H, *t*Bu), 1.32 (s, 18H, *t*Bu), 1.18-1.21 (m, 45H, *t*Bu), 1.13 (s, 18H, *t*Bu). HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₂₃H₁₇₅N₇O₁₅Na [M+Na]⁺ 2013.3044, found 2013.3051.

NMR spectra were recorded at a high temperature (398 K) because **X₈HBac₇** displays a broad signature at lower temperatures. Unfortunately, this compound undergoes slow degradation over time at high temperatures. Therefore, a ¹³C spectrum of good quality could not be obtained.



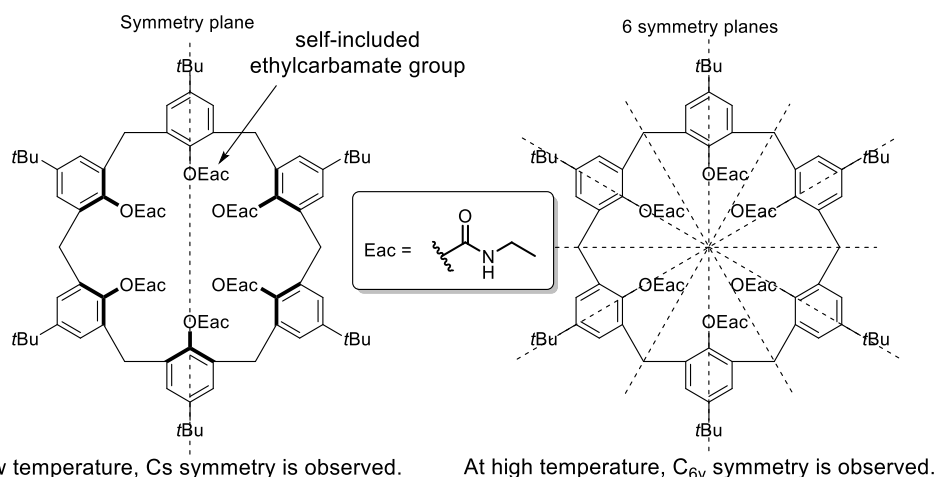
¹H NMR spectrum of **X₈HBac₇** (400 MHz, (CDCl₂)₂, 398 K). S: residual solvents, w: residual water. The spectrum corresponds to the expected signature for **X₈HBac₇** displaying a C_s symmetry as a consequence of fast conformational exchange: 8×2 ArH (16H), 1 OH (1H), [1 + 3×2] NH (7H), 4×2 CH₂ (16H) and [3×1 + 6×2] *t*Bu (135H).

p-*t*Bu-calix[6]arene-hexa-Eac **X₆Eac₆**

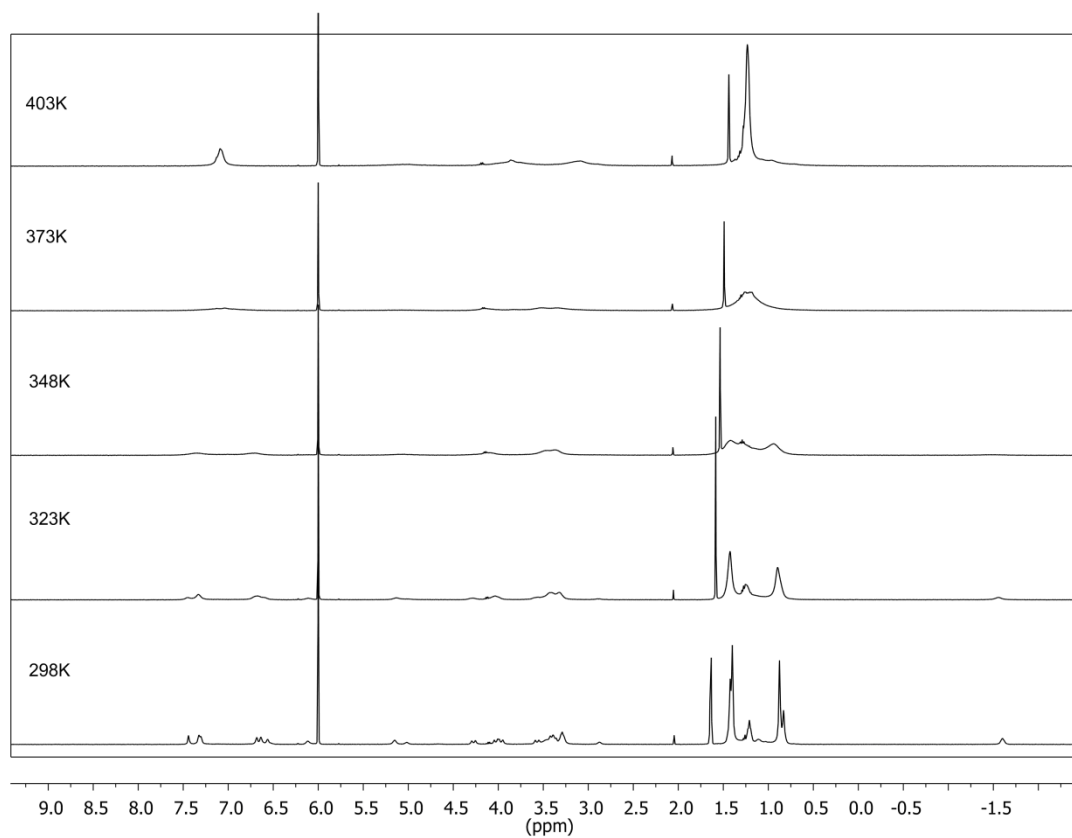
Crushed Ba(OH)₂·8H₂O (65.4 mg, 0.207 mmol) was added to a solution of calixarene **X₆H₆** (99.7 mg, 0.102 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, EtNCO (146 μL, 1.84 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/AcOEt (3:1, v/v)] affording calixarene **X₆Eac₆** (126 mg, 0.0900 mmol) as a white solid. Yield: 88%.

R_f [CH₂Cl₂/AcOEt (3:1, v/v)] = 0.30. Mp = 236°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2956, 1732, 1479, 1187. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 248 K) δ (ppm) = 7.42 (s, 2H, ArH), 7.24-7.32 (m, 4H, ArH), 6.62 (s, 2H, ArH), 6.58 (s, 2H, ArH), 6.46 (s, 2H, ArH), 6.16 (s, 2H, NH), 5.31 (s, 2H, NH), 5.07 (s, 1H, NH), 4.24 (d, ²J = 15.8 Hz, 2H, ArCH₂), 4.03 (d, ²J = 14.9 Hz, 2H, ArCH₂), 3.97 (d, ²J = 15.7 Hz, 2H, ArCH₂), 3.22-3.57 (m, 10H, ArCH₂ and NCH₂), 2.90 (t, ³J = 5.9 Hz, 1H, NH), 1.41 (t, ³J = 7.1 Hz, 6H, NCH₂CH₃), 1.39 (s, 9H, *t*Bu), 1.33 (s, 18H, *t*Bu), 1.17-1.22 (m, 9H, NCH₂CH₃), 1.07 (mult., 2H, NCH₂), 0.81 (s, 18H, *t*Bu), 0.76 (s, 9H, *t*Bu), -1.65 (mult., 3H, NCH₂CH₃). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 155.2, 155.1, 154.5, 154.4, 148.2, 147.6, 145.6, 144.4, 133.4, 132.4, 132.2, 132.1, 131.6, 129.4, 128.4, 127.5, 124.7, 123.3, 121.9, 36.4, 35.3, 34.7, 34.5, 34.2, 31.7, 31.2, 31.1, 29.6, 28.9, 16.0, 15.3, 12.8. HRMS (ESI⁺): calcd for C₈₄H₁₁₄N₆O₁₂Na [M+Na]⁺ 1421.8392, found 1421.8429.

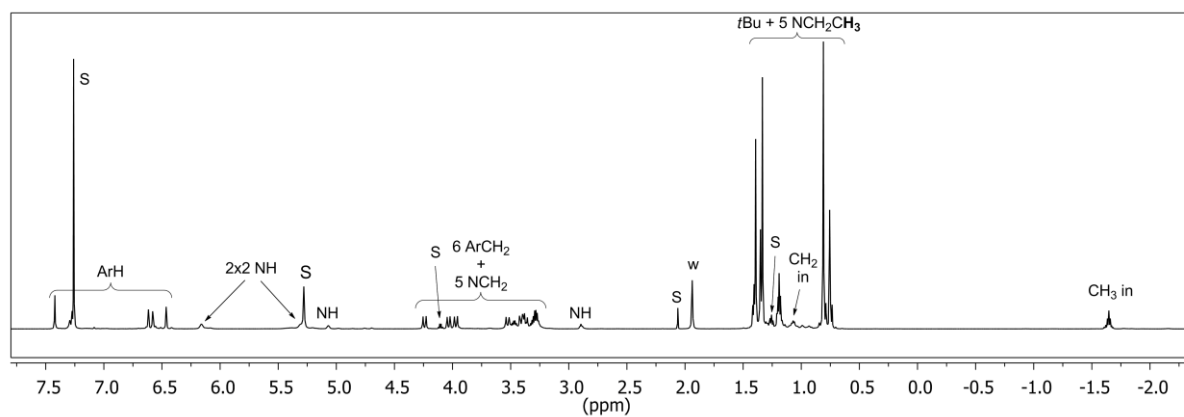
This compound shows multiple conformations in slow exchange on the NMR chemical shift timescale as shown by a 2D ROESY experiment. A much simpler spectrum is observed at 403 K (*C*_{6v} symmetry) but the signals are still broadened (*vide infra*). Therefore, **X₆Eac₆** was characterized at low temperature. The major conformation displays one self-included ethyl carbamate group involved in chemical exchange with the five others.



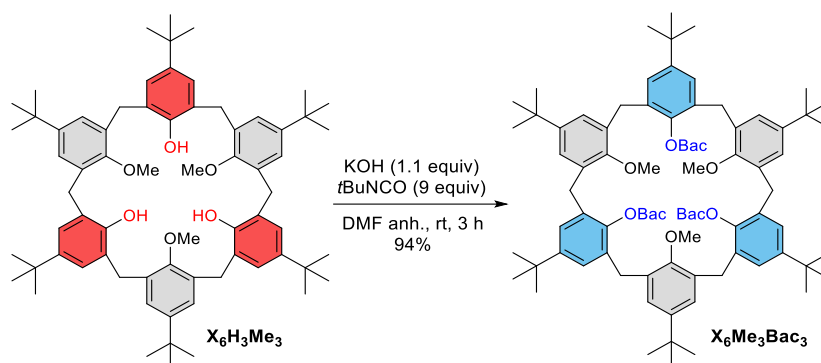
Structure of **X₆Eac₆** and its conformational behavior observed by NMR spectroscopy.



VT ^1H NMR spectrum of X_6Eac_6 (400 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$).



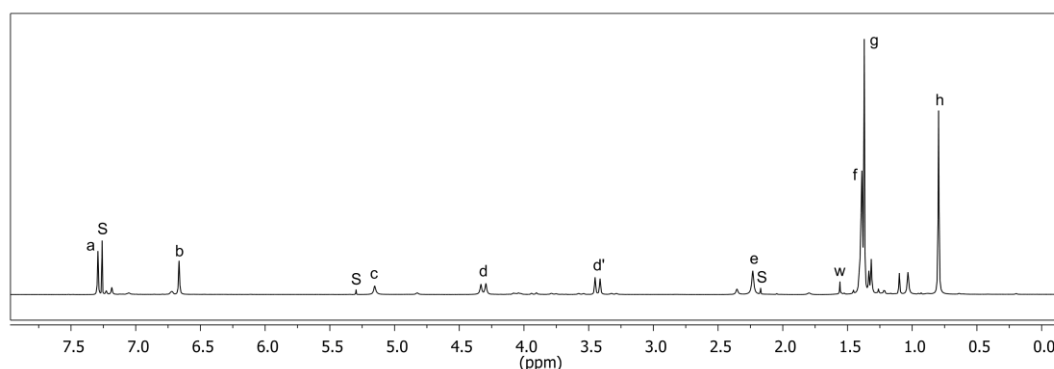
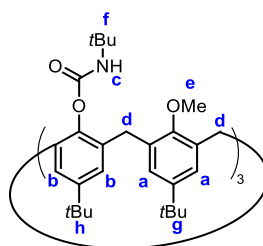
^1H NMR spectrum of X_6Eac_6 (600 MHz, CDCl_3 , 248 K). S: residual solvents, w: residual water.

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4,6-tri-Bac **X₆Me₃Bac₃**

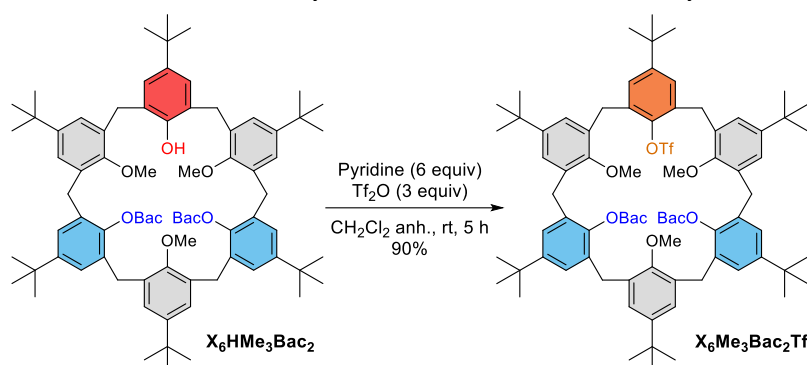
Freshly crushed KOH (6.0 mg, 0.11 mmol) and calixarene **X₆H₃Me₃** (103 mg, 0.101 mmol) were solubilized in anhydrous DMF (5.5 mL) under inert atmosphere and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (105 μ L, 0.920 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 3h. Water (5 mL) was added and the mixture was filtered. The resulting precipitate was dried under vacuum and purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /acetone (99:1, v/v)], affording calixarene **X₆Me₃Bac₃** (124 mg, 0.0945 mmol) as a white solid. Yield: 94%.

R_f [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v)] = 0.36. Mp = 209–213°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2963, 1748, 1480, 1173. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.29 (s, 6H, ArH), 6.67 (s, 6H, ArH), 5.15 (s, 3H, NH), 4.31 (d, 2J = 15.4 Hz, 6H, ArCH₂^{ax}), 4.43 (d, 2J = 15.4 Hz, 6H, ArCH₂^{eq}), 2.23 (s, 9H, OMe), 1.39 (s, 27H, N-*t*Bu), 1.37 (s, 27H, Ar-*t*Bu), 0.80 (s, 27H, Ar-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 154.2, 152.8, 147.5, 146.5, 143.7, 133.7, 132.8, 128.3, 123.6, 60.5, 50.9, 34.4, 34.2, 31.7, 31.2, 29.6, 29.0. HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{84}\text{H}_{118}\text{N}_3\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 1312.8863, found 1312.8831.

The ^1H NMR spectrum of this compound shows the presence of a major cone conformation besides minor(s) conformation(s) (*vide infra*). All these conformations are in slow exchange on the NMR chemical shift time scale. A 2D ROESY experiment confirmed that the different species observed on the ^1H NMR spectrum are indeed conformers. The major conformation (cone) has been fully characterized by NMR spectroscopy.



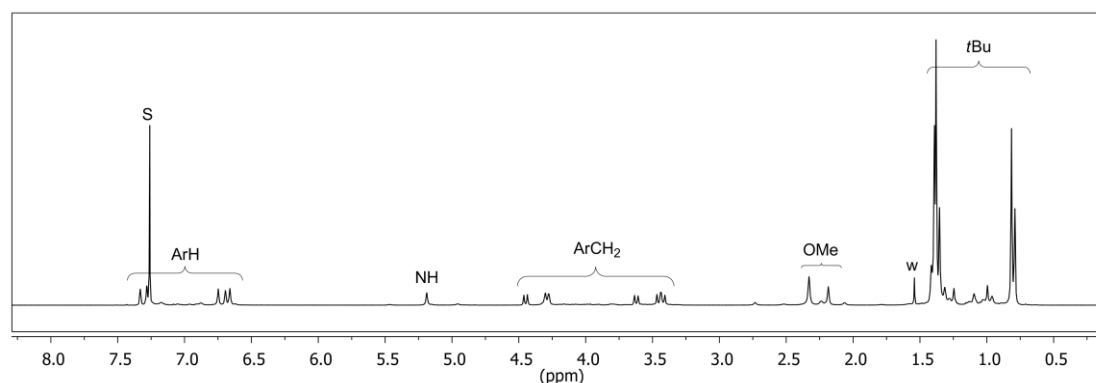
Structure and assigned ^1H NMR spectrum of **X₆Me₃Bac₃** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K). S: residual solvents, w: residual water.

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac-6-monotriflyl **X₆Me₃Bac₂Tf**

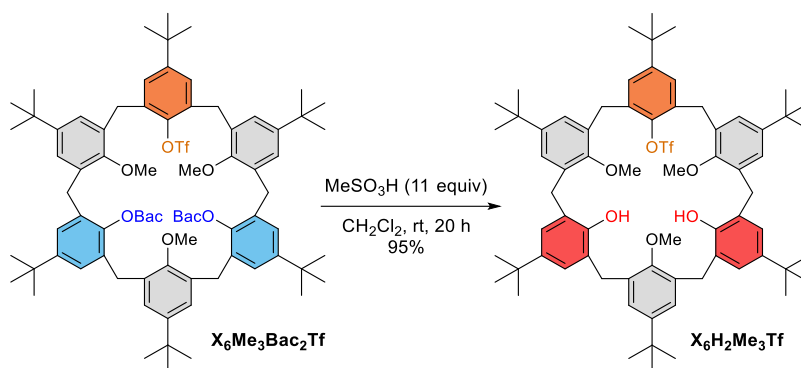
Pyridine (97 μ L, 1.2 mmol) and triflic anhydride (101 μ L, 0.603 mmol) were added to a solution of calixarene **X₆HMe₃Bac₂** (243 mg, 0.200 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 5h. The mixture was washed with HCl_(aq) (0.1 M, 30 mL) and the organic layer was concentrated under vacuum to afford 276 mg of an orange solid. Further purification is not required to proceed on the next step to synthesize calixarene **X₆H₂Me₃Tf**. Purification of a fraction (30.2 mg) of this solid was done by flash chromatography [CH₂Cl₂] affording calixarene **X₆Me₃Bac₂Tf** (26.5 mg, 0.0197 mmol) as a white solid. Yield: 90%.

R_f [CH₂Cl₂/AcOEt (98:2, v/v)] = 0.70. Mp = 189-192°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2962, 1748, 1481, 1212, 1173. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.33 (s, 2H, ArH), 7.28 (s, 2H, ArH), 7.25-7.27 (signal masked by residual CHCl₃, ArH), 6.75 (s, 2H, ArH), 6.69 (s, 2H, ArH), 6.66 (s, 2H, ArH), 5.19 (s, 2H, NH), 4.45 (d, ²J = 15.6 Hz, 2H, ArCH₂^{ax}), 4.26-4.32 (m, 4H, ArCH₂^{ax}), 3.62 (d, ²J = 15.6 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 3.45 (d, ²J = 15.9 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 3.42 (d, ²J = 15.8 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 2.33 (s, 6H, OMe), 2.18 (s, 3H, OMe), 1.39 (s, 18H, *N*-*t*Bu), 1.38 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.35 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 0.81 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 0.79 (s, 9H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 154.4, 154.2, 152.8, 150.4, 147.5, 146.7, 146.4, 143.8, 134.5, 133.8, 133.4, 133.0, 132.8, 131.8, 129.0, 128.1, 125.3, 123.8, 123.1, 60.4, 60.3, 50.9, 34.5, 34.4, 34.2, 31.7, 31.2, 31.0, 30.8, 29.7, 29.4, 28.9. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = -73.71. HRMS (ESI⁺): calcd for C₈₀H₁₀₇F₃N₂O₁₀SNa [M+Na]⁺ 1367.7491, found 1367.7488.

The ¹H NMR spectrum of this compound shows the presence of a major cone conformation besides minor(s) conformation(s) (*vide infra*). All these conformations are in slow exchange on the NMR chemical shift time scale. A 1D ROESY experiment confirmed that the different species observed on the ¹H NMR spectrum are indeed conformers. The major conformation (cone) has been fully characterized by NMR spectroscopy.

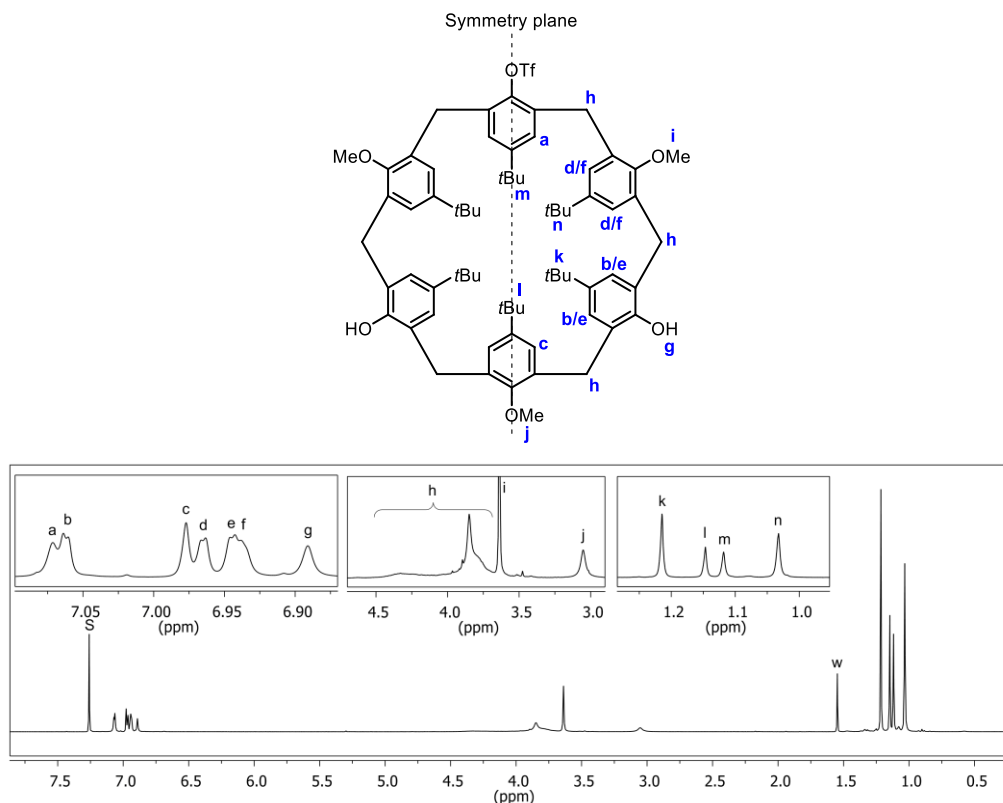


¹H NMR spectrum of **X₆Me₃Bac₂Tf** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). S: residual solvent, w: residual water.

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2-monotriflyl **X₆H₂Me₃Tf**

Methanesulfonic acid (56 μ L, 0.86 mmol) was added to a solution of crude **X₆Me₃Bac₂Tf** (115 mg) in CH_2Cl_2 (4 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 20h. The mixture was washed with K_2CO_3 (aq) (1 M, 5 mL) and the organic phase was concentrated under vacuum. The mixture was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2] affording calixarene **X₆H₂Me₃Tf** (82.4 mg, 0.0718 mmol) as a white solid. Yield: 95%. Overall yield from **X₆HMe₃Bac₂**: 86%.

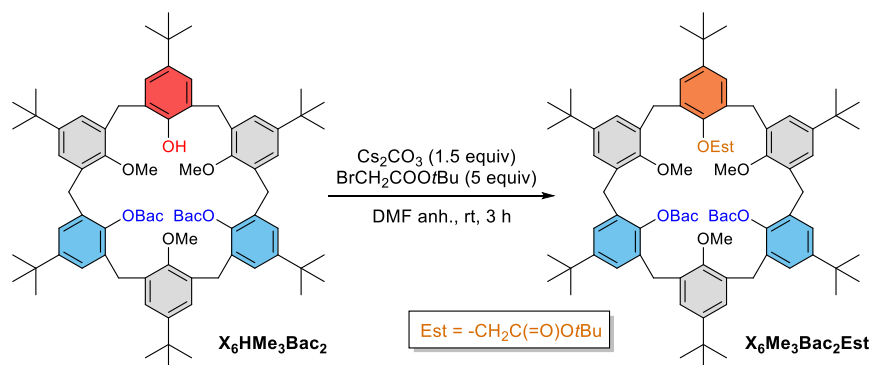
R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (98:2, v/v)] = 0.70. Mp = 152–156°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2961, 1483, 1210. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.07 (s, 2H, ArH), 7.06 (d, 4J = 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.98 (s, 2H, ArH), 6.97 (d, 4J = 1.9 Hz, 2H, ArH), 6.93–6.95 (m, 4H, ArH), 6.89 (s, 2H, OH), 3.69–4.50 (br/m, 12H, ArCH₂), 3.64 (s, 6H, OMe), 3.05 (br, 3H, OMe), 1.21 (s, 18H, *t*Bu), 1.15 (s, 9H, *t*Bu), 1.12 (s, 9H, *t*Bu), 1.03 (s, 18H, *t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 152.8, 152.7, 151.3, 150.0, 147.0, 146.9, 142.4, 142.2, 134.0, 132.9, 132.6, 132.0, 127.0, 126.8, 126.5, 126.1(4), 126.0(8), 126.0(6), 125.9, 125.7, 61.3, 61.2, 34.5, 34.3, 34.2, 34.0, 31.7, 31.6, 31.4, 31.3, 31.2, 31.1. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = -74.00. HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{90}\text{F}_3\text{O}_8\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 1147.6303, found 1147.6306.



Structure and assigned ^1H NMR spectrum of **X₆H₂Me₃Tf** (600 MHz, CDCl_3 , 298 K). S: residual solvent, w: residual water.

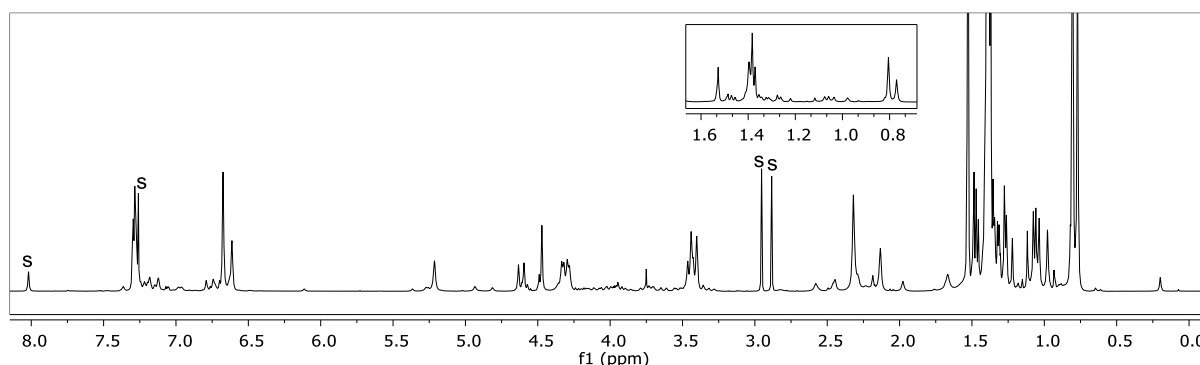
***p*-tBu-calix[6]arene-1,3,5-tri-methyl-2,4-di-Bac-6-mono-ester $X_6Me_3Bac_2Est$**

Synthesis done by Daniela Ajami (Université libre de Bruxelles).



In a 50 mL round bottom flask, CS_2CO_3 (443 mg, 1.36 mmol) and $BrCH_2COOtBu$ (670 μ L, 4.54 mmol, $d = 1.321$) were added to a solution of $X_6HMe_3Bac_2$ (1.11 g, 0.915 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. $HCl_{(aq)}$ (1M, 15 mL) and H_2O were slowly added to the mixture while stirred. The mixture was filtered on a fritted glass. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with an aqueous solution of H_2O (1 \times 12 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure affording a white solid (1.21 g). The crude product mainly constituted of $X_6Me_3Bac_2Est$ and traces of other calixarenes was engaged as obtained in the following step.

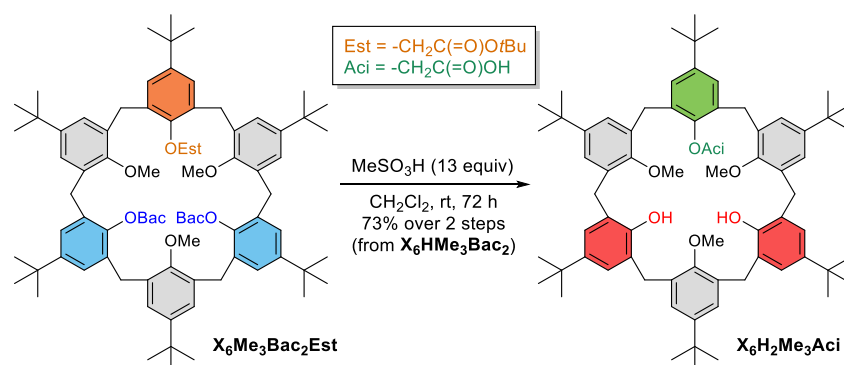
R_f [$CH_2Cl_2/AcOEt$ (98:2, v/v)] = 0.40. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) = 7.27-7.29 (m, 6H, ArH), 6.13-6.67 (m, 6H, ArH), 5.21 (s, 1H, NH), 4.61 (d, 2H, $^2J = 15.2$ Hz, $ArCH_2^{ax}$), 4.47 (s, 2H, OCH_2), 4.32 (d, 2H, $^2J = 15.4$ Hz, $ArCH_2^{ax}$), 4.30 (d, 2H, $^2J = 15.0$ Hz, $ArCH_2^{ax}$), 3.44 (d, 4H, $^2J = 14.8$ Hz, $ArCH_2^{eq}$), 3.42 (d, 2H, $^2J = 15.4$ Hz, $ArCH_2^{eq}$), 2.32 (s, 6H, OCH_3), 2.13 (s, 3H, OCH_3), 1.53 (s, 9H, O-*t*Bu), 1.37-1.40 (m, 45 H, Ar-*t*Bu + N-*t*Bu), 0.80 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 0.77 (s, 9H, Ar-*t*Bu). MS (ESI $^+$): 1349.73 ($C_{85}H_{118}N_2O_{10}Na$ [$X_6Me_3Bac_2Est+Na$] $^+$).



1H NMR spectrum of $X_6Me_3Bac_2Est$ (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K). s: residual solvents. Small peaks belonging to minor conformers and starting material $X_6HMe_3Bac_2$ are also observed.

***p*-tBu-calix[6]arene-1,3,5-tri-methyl-2-mono-acid $X_6H_2Me_3Aci$**

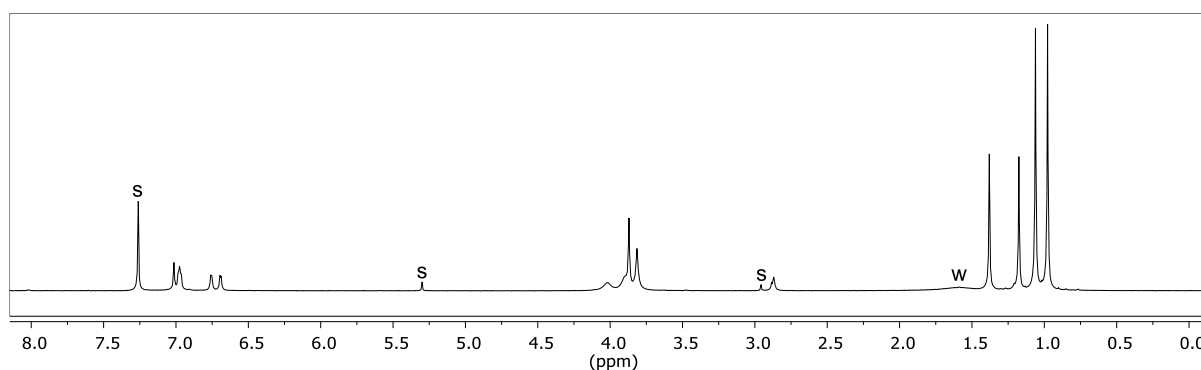
Synthesis done by Daniela Ajami (Université libre de Bruxelles).



In a 100 mL round bottom flask, $MeSO_3H$ (2.33 mL, 35.9 mmol, $d = 1.48$) was added to a solution of $X_6Me_3Bac_2Est$ (2.11 g, crude product) in CH_2Cl_2 (40 mL). The mixture was stirred at room temperature for 27 h. The organic layer was washed five times with H_2O (5×30 mL) until pH = 7 and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v) and CH_2Cl_2 /MeOH (98:2, v/v)], affording $X_6H_2Me_3Aci$ (1.26 g, 1,17 mmol) as a white solid. Yield over two steps: 73% (from $X_6HMe_3Bac_2$).

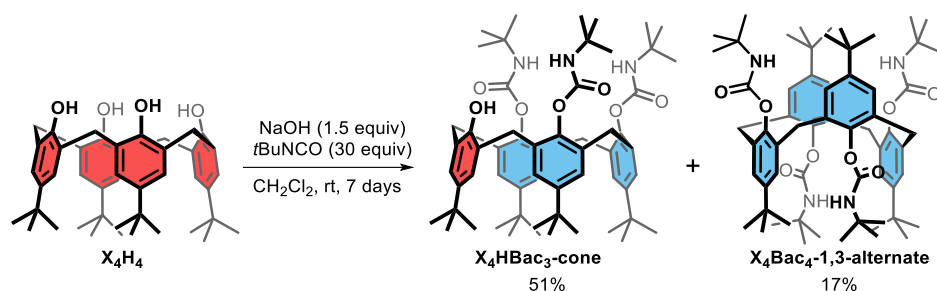
Spectra data are in accordance with the literature.²⁴

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) = 7.24-7.28 (m, 2H, ArH, overlapping with residual $CHCl_3$), 7.01 (s, 2H, ArH), 6.96-6.98 (m, 4H, ArH), 6.75 (d, 2H, $^4J = 2.2$ Hz, ArH), 6.69 (d, 2H, $^4J = 2.2$ Hz, ArH), 3.95-4.07 (m, 4H, ArCH₂), 3.84-3.94 (m, 10H, OCH₃ + ArCH₂), 3.74-3.84 (m, 7H, OCH₃ + ArCH₂), 2.87 (s, 2H, O-CH₂), 1.38 (s, 9H, tBu), 1.18 (s, 9H, tBu), 1.06 (s, 18H, tBu), 0.98 (s, 18H, tBu).



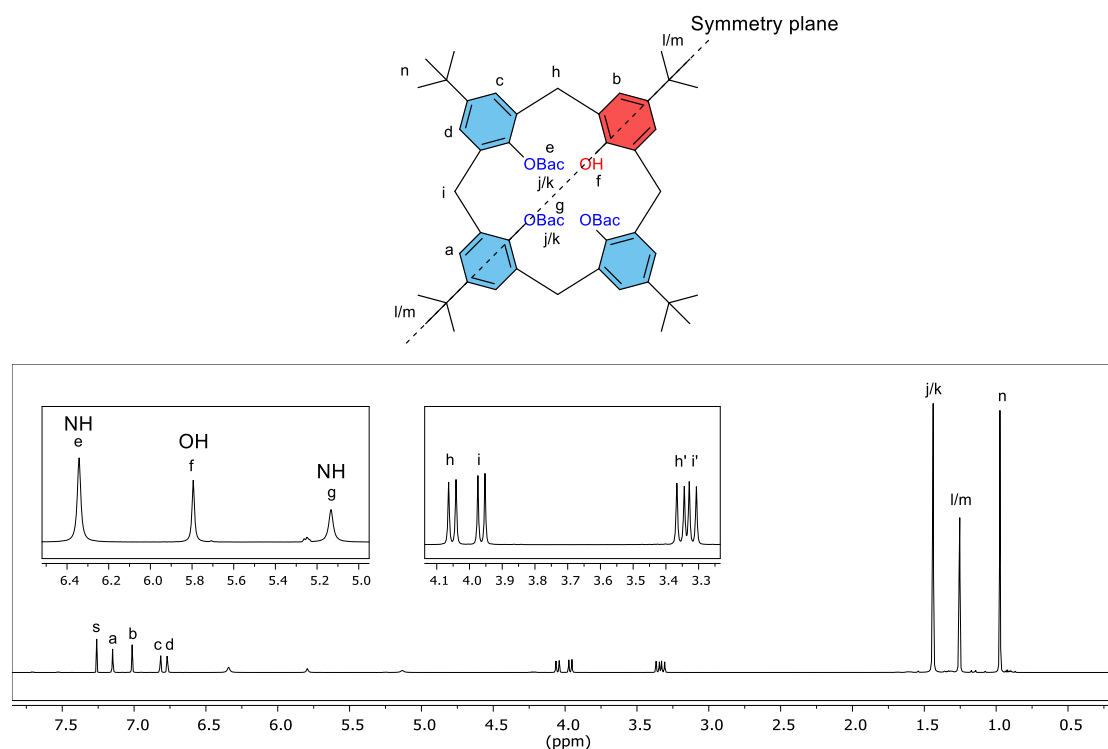
1H NMR spectrum of $X_6H_2Me_3Aci$ (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K). s: residual solvents.

²⁴ A. Mattiuzzi, L. Marcélis, I. Jabin, C. Moucheron, A. Kirsch-De Mesmaeker, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11228-11236.

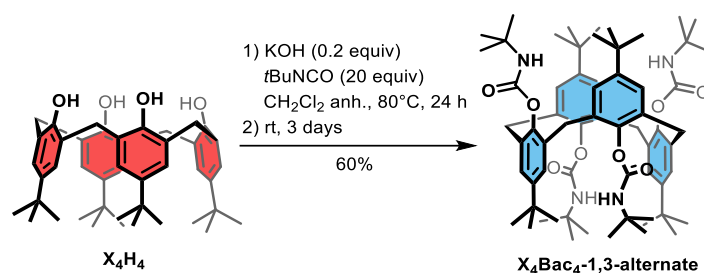
p-*t*Bu-calix[4]arene-tri-Bac **X₄HBac₃**

Freshly crushed NaOH (62 mg, 1.55 mmol) was added to a suspension of *p*-*t*Bu-calix[4]arene **X₄H₄** (649 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (2.3 mL, 20 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature. The reaction was monitored by ESI-MS and TLC. After four days, another 1.2 mL of *t*BuNCO (10 mmol) were added to the mixture. After two more days and the disappearance of mono and di-carbamated intermediates, the reactional mixture was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂) affording *p*-*t*Bu-calix[4]arene-tri-Bac **X₄HBac₃** (492 mg, 0.512 mmol, yield: 51%) and *p*-*t*Bu-calix[4]arene-tetra-Bac **X₄Bac₄** (178 mg, 0.170 mmol, yield: 17%) as white solids.

R_f (CH₂Cl₂) = 0.52. Mp = 262-288°C (sublimation). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2965, 1747, 1707, 1537, 1480, 1184. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.15 (s, 2H, ArH), 7.01 (s, 2H, ArH), 6.82 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.77 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 2H, ArH), 6.34 (br(s), 2H, NH), 5.79 (br(s), 1H, OH), 5.13 (br(s), 1H, NH), 4.05 (d, ²J = 13.5 Hz, 2H, ArCH₂^{ax}), 3.96 (d, ²J = 13.0 Hz, 2H, ArCH₂^{ax}), 3.36 (d, ²J = 13.6 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 3.32 (d, ²J = 13.1 Hz, 2H, ArCH₂^{eq}), 1.43-1.45 (m, 27H, N-*t*Bu), 1.26 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.25 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 0.97 (s, 18H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 153.8, 153.7, 150.1, 149.3, 147.6, 144.3, 142.8, 142.7, 134.7, 133.4, 131.9, 129.2, 126.2, 125.7, 125.3, 124.9, 51.2, 50.7, 34.5, 34.1, 34.0, 32.5, 31.8, 31.5(4), 31.5(2), 31.2, 29.3, 28.9. HRMS (ESI⁺): calcd for C₅₉H₈₇N₄O₇ [M+NH₄]⁺ 963.6569, found 963.6561.



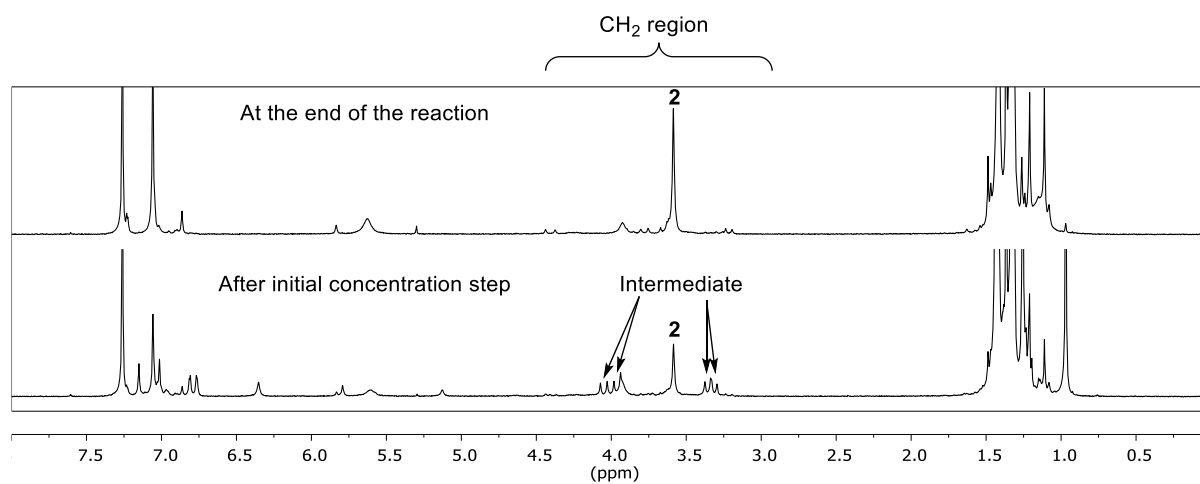
Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **X₄HBac₃** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). s: residual solvent.

p-*t*Bu-calix[4]arene-tetra-Bac **X₄Bac₄**

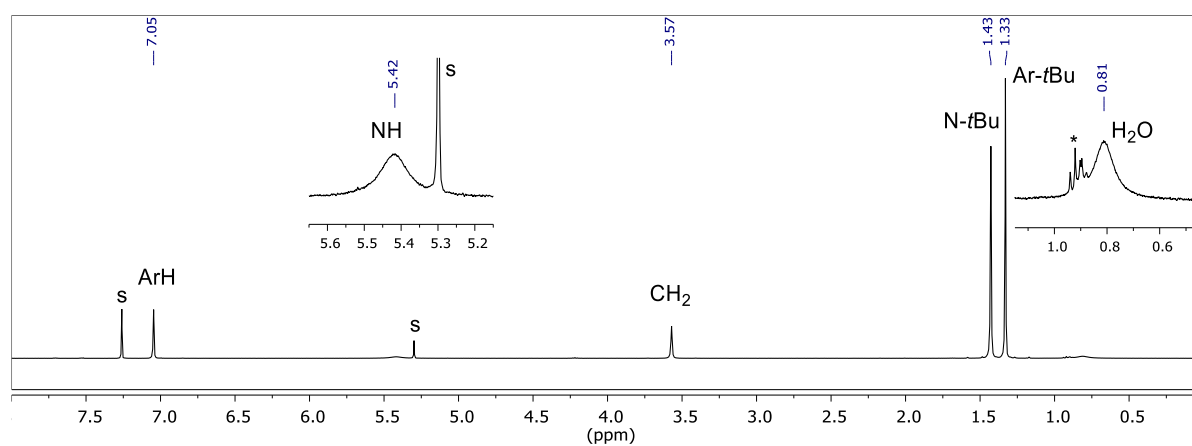
Freshly crushed KOH (11 mg, 0.20 mmol) was added to a suspension of *p*-*t*Bu-calix[4]arene **X₄H₄** (650 mg, 1.00 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) under inert atmosphere in a closed reactor and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (2.3 mL, 20 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 24 h; the pressure in the reactor was then given by the total vapor pressure of the reaction medium. The mixture was cooled down to room temperature, transferred in a 25 mL round-bottomed flask (small amounts of CH₂Cl₂ were used to rinse the reactor) and partially evaporated with a rotary evaporator until ~5 mL were left (approximately 20 min at 400 mbar in a 24°C bath). The orange mixture was then stirred at room temperature under inert atmosphere. The reaction was monitored by NMR spectroscopy (checking the CH₂ region between 3.0 and 4.5 ppm, *vide infra*). The reaction was stopped after 3 days due to the presence of a major singlet at 3.58 ppm corresponding to the desired compound **X₄Bac₄** and complete disappearance of doublets at 4.05, 3.96, 3.35 and 3.32 ppm corresponding to an intermediate (¹H, 300 MHz, CDCl₃, 298 K). The required reaction time at room temperature may vary by few days. The mixture was evaporated under reduced pressure, CH₂Cl₂ was added and evaporated again to remove traces of *t*BuNCO. The crude product was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂) affording *p*-*t*Bu-calix[4]arene-tetra-Bac **X₄Bac₄** as a white solid (629 mg, 0.602 mmol). Yield: 60%. Further purification can be achieved by crystallization in CH₂Cl₂/CH₃CN (slow evaporation of the CH₂Cl₂).

Notes: (i) *t*BuNCO is a toxic reagent and should be trapped and treated appropriately during evaporation processes using a rotary evaporator. (ii) Gas production was sometimes observed during flash chromatography, which is attributed to the release of CO₂ from remaining *t*BuNCO and its byproducts.

R_f (CH₂Cl₂) = 0.37. Mp = 284-311°C (sublimation). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2970, 1744, 1475, 1177, 1115, 1005. ¹H NMR (400 MHz, non-anhydrous CDCl₃, 298 K, bis-aqua complex **2** ⇌ 2H₂O) δ (ppm) = 7.05 (s, 8H, ArH), 5.42 (br(s), 4H, NH), 3.57 (s, 8H, ArCH₂), 1.43 (s, 36H, N-*t*Bu), 1.33 (s, 36H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 152.5 (C=O), 146.3 (C-OBac + C-*t*Bu), 134.7 (C-CH₂), 126.4 (C-H), 51.0 (N-C-(CH₃)₃), 38.2 (CH₂), 34.3 (Ar-C-(CH₃)₃), 32.1 (Ar-C-(CH₃)₃), 29.0 (N-C-(CH₃)₃). HRMS (ESI⁺): calcd for C₆₄H₉₃N₄O₈ [M+H]⁺ 1045.6988, found 1045.6985. Note: Chemical shifts may vary depending on water concentration, especially for the NH signal.



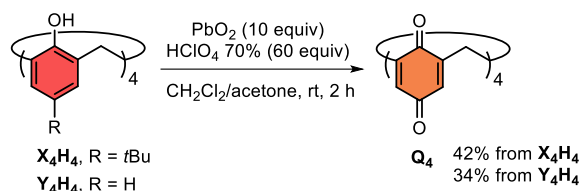
¹H NMR monitoring of the reaction (300 MHz, CDCl₃, 298 K). Intense signals are truncated.



Assigned ¹H NMR spectrum of X₄Bac₄ (400 MHz, CDCl₃, 298 K). s: residual solvents. *: minor impurity.

Calix[4]tetra-quinone **Q₄**

Syntheses done by Dr. Ludovic Troian-Gautier (Université libre de Bruxelles).

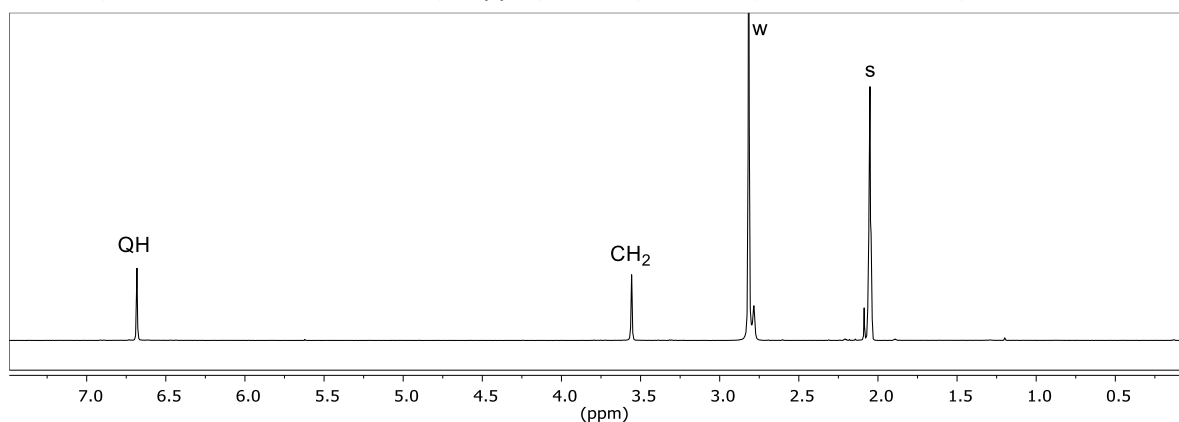


From **X₄H₄**: A suspension of **X₄H₄** (100 mg, 0.154 mmol) in CH₂Cl₂/acetone (5 mL, 1:1, v/v, [ArOH] = 0.12 M) was added dropwise to a stirred mixture of PbO₂ (2.5 equiv./ArOH) and HClO₄ 70% (15 equiv./ArOH) in CH₂Cl₂/acetone (5 mL, 1:1, v/v) at room temperature. After 2 h of stirring, the mixture was filtered on celite and the celite was rinsed with CH₂Cl₂/acetone until all the colored solution went through it. The solution was then extracted successively with water until the aqueous layer reached pH 6-7. The organic layer was concentrated under vacuum affording 79 mg of crude product (orange/brown solid). A fraction of the crude product was used for quantitative NMR. The remaining 77 mg of crude product were purified by trituration (sonication) in 300 μL of acetone, centrifugation and removal of the supernatant. This purification process was repeated three times, affording **Q₄** (30 mg, 0.062 mmol). Isolated yield: 42%.

From **Y₄H₄**: A suspension of **Y₄H₄** (50 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂/acetone (4 mL, 1:1, v/v, [ArOH] = 0.12 M) was added dropwise to a stirred mixture of PbO₂ (2.5 equiv./ArOH) and HClO₄ 70% (15 equiv./ArOH) in CH₂Cl₂/acetone (4 mL, 1:1, v/v) at room temperature. After 2 h of stirring, the mixture was filtered on celite and the celite was rinsed with CH₂Cl₂/acetone until all the colored solution went through it. The solution was then extracted successively with water until the aqueous layer reached pH 6-7. The organic layer was concentrated under vacuum affording 46 mg of crude product (orange/brown solid). A fraction of the crude product was used for quantitative NMR. The remaining 44 mg of crude product were purified by trituration (sonication) in 200 μL of acetone, centrifugation and removal of the supernatant. This purification process was repeated six times, affording **Q₄** (19 mg, 0.042 mmol). Isolated yield: 34%.

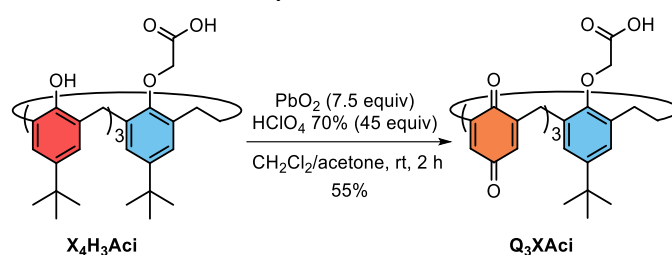
Spectra data are in accordance with the literature.^{39b}

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆, 298 K) δ (ppm) = 6.68 (s, 8H, QH), 3.56 (s, 8H, CH₂).



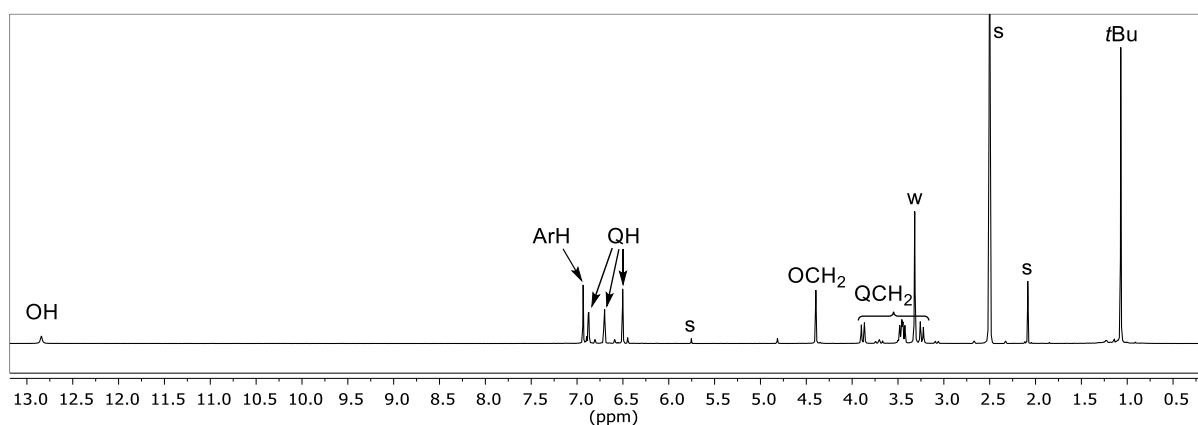
Assigned ¹H NMR spectrum of **Q₄** (400 MHz, acetone-*d*₆, 298 K). s: residual solvent. w: residual water.

^{39b} Y. Morita, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3658-3662.

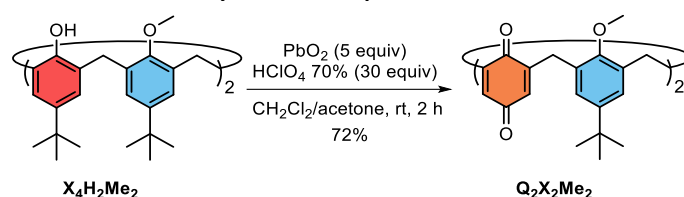
p-*t*Bu-calix[4]arene-mono-acid-tri-quinone **Q₃XAc**

A solution of **X₄H₃Ac** (71 mg, 0.100 mmol) in CH₂Cl₂/acetone (2.5 mL, 1:1, v/v, [ArOH] = 0.12 M) was added dropwise to a stirred mixture of PbO₂ (181 mg, 0.757 mmol, 2.5 equiv./ArOH) and HClO₄ 70% (389 μL, 455 mg of HClO₄, 4.53 mmol, 15 equiv./ArOH, *d* = 1.67 g/mL) in CH₂Cl₂/acetone (2.5 mL, 1:1, v/v) at room temperature. After 2 h of stirring, the mixture was filtered on celite and the celite was rinsed with CH₂Cl₂/acetone until all the colored solution went through it. The solution was then extracted successively with water (1×10 mL and 5×5 mL) until the aqueous layer reached pH 6-7. The organic layer was concentrated under vacuum affording 45 mg of crude product (orange/brown solid). A fraction of the crude product was used for quantitative NMR. The remaining 45 mg of crude product were purified by trituration (sonication) in 200 μL of acetone, centrifugation and removal of the supernatant. This purification process was repeated four times, affording **Q₃XAc** (24 mg, 0.041 mmol). Isolated yield: 55%.

Mp: 180°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 1657, 1300, 1199, 1064, 919, 891. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ (ppm) = 12.84 (s, 1H, COOH), 6.93 (s, 2H, ArH), 6.87 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 2H, QH), 6.70 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 2H, QH), 6.50 (s, 2H, QH), 4.40 (s, 2H, OCH₂), 3.88 (d, ²*J* = 13.5 Hz, 2H, Ar-CH₂-Q), 3.41-3.49 (m, 4H, CH₂), 3.24 (d, ²*J* = 13.4 Hz, 2H, Q-CH₂-Q), 1.07 (s, 9H, *t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ (ppm) = 188.0, 186.8, 185.5, 184.6, 170.4, 154.0, 147.0, 146.0, 145.8, 145.7, 133.8, 133.6, 132.6, 129.5, 126.3, 70.2, 33.7, 31.6, 31.0, 29.0. HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₄H₃₂NO₉ [M+NH₄]⁺ 598.2072, found 598.2073.



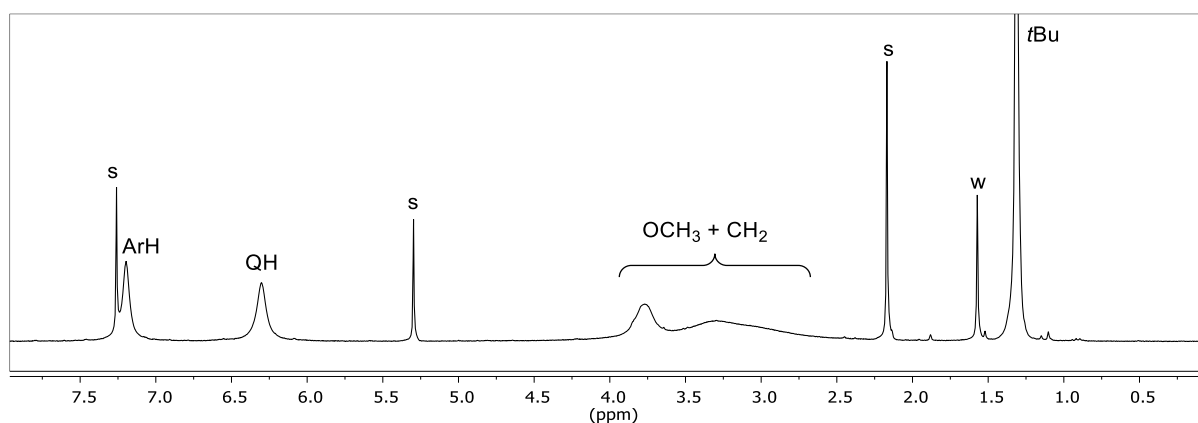
Assigned ¹H NMR spectrum of **Q₃XAc** (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K). s: residual solvents. w: residual water.

p-*t*Bu-calix[4]arene-1,3-dimethyl-2,4-di-quinone **Q₂X₂Me₂**

A solution of **X₄H₂Me₂** (102 mg, 0.151 mmol) in CH₂Cl₂/acetone (2.5 mL, 1:1, v/v, [ArOH] = 0.12 M) was added dropwise to a stirred mixture of PbO₂ (180 mg, 0.754 mmol, 2.5 equiv./ArOH) and HClO₄ 70% (390 μL, 456 mg of HClO₄, 15 equiv./ArOH, *d* = 1.67 g/mL) in CH₂Cl₂/acetone (2.5 mL, 1:1, v/v) at room temperature. After 2 h of stirring, the mixture was filtered on celite and the celite was rinsed with CH₂Cl₂/acetone until all the colored solution went through it. The solution was then extracted successively with water (1×10 mL and 4×5 mL) until the aqueous layer reached pH 6-7. The organic layer was concentrated under vacuum affording 98 mg of crude product (orange/brown solid). A fraction of the crude product was used for quantitative NMR. The remaining 94 mg of crude product were purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v)] affording **Q₂X₂Me₂** (62 mg, 0.105 mmol). Isolated yield: 72%.

Spectral data are in accordance with the literature.⁹⁷

R_f [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v)] = 0.42. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.20 (br(s), 4H, ArH), 6.30 (br(s), 4H, QH), 2.50-4.00 (m, 14H, OCH₃ + CH₂), 1.31 (s, 18H, *t*Bu).

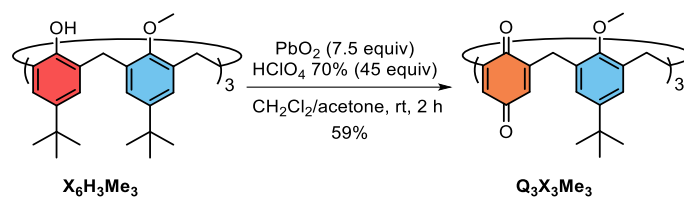


Assigned ¹H NMR spectrum of **Q₂X₂Me₂** (300 MHz, CDCl₃, 298 K). s: residual solvents. w: residual water.

⁹⁷ O. Ben Youchret-Zallez, S. B. Hentati, M. Bouvet, H. Said, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2012**, *73*, 129-134.

***p*-tBu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4,6-tri-quinone $\mathbf{Q_3X_3Me_3}$**

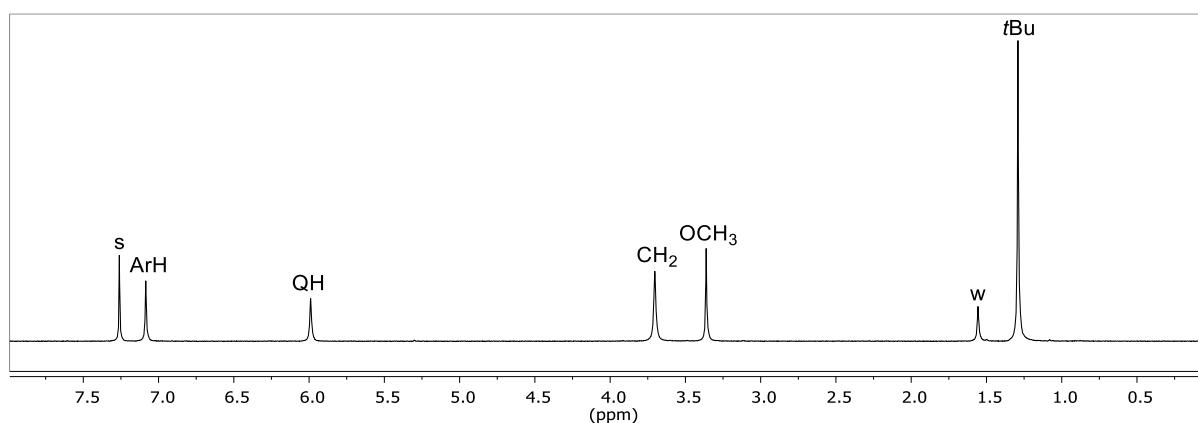
Synthesis done by Sara Zahim (Université libre de Bruxelles).



A solution of $\mathbf{X}_6\text{H}_3\text{Me}_3$ (300 mg, 0.295 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (7.5 mL, 1:1, v/v, $[\text{ArOH}] = 0.12 \text{ M}$) was added dropwise to a stirred mixture of PbO_2 (2.5 equiv./ArOH) and HClO_4 70% (15 equiv./ArOH) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (7.5 mL, 1:1, v/v) at room temperature. After 2 h of stirring, the mixture was filtered on celite and the celite was rinsed with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ until all the colored solution went through it. The solution was then extracted successively with water until the aqueous layer reached pH 6-7. The organic layer was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2) affording $\mathbf{Q}_3\text{X}_3\text{Me}_3$ (156 mg, 0.175 mmol). Isolated yield: 59%.

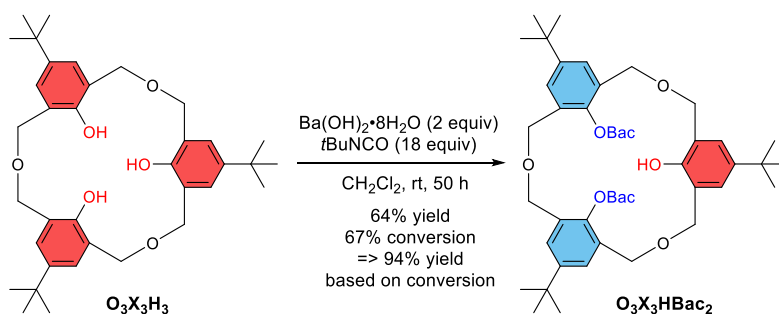
Spectral data are in accordance with the literature.⁹⁸

R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (98:2, v/v)] = 0.29. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.09 (s, 6H, ArH), 5.99 (s, 6H, QH), 3.70 (s, 12H, CH_2), 3.36 (s, 9H, OCH_3), 1.29 (s, 27H, *t*Bu).



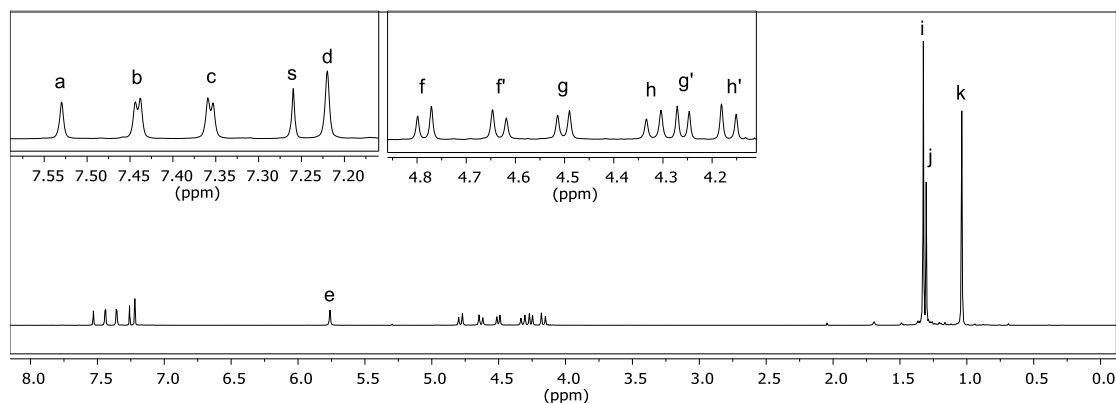
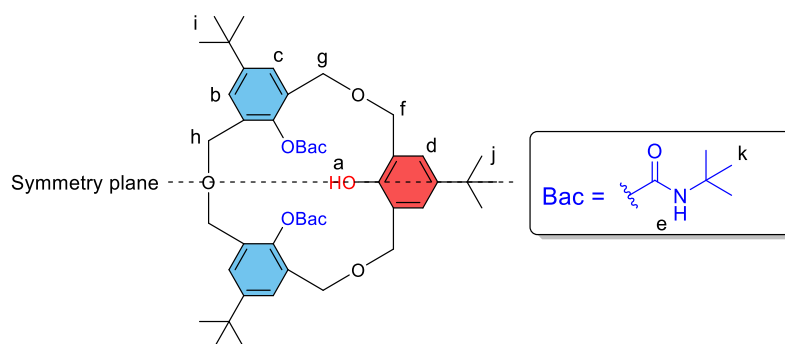
Assigned $^1\text{H NMR}$ spectrum of $\mathbf{Q}_3\text{X}_3\text{Me}_3$ (300 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvent. w: residual water.

⁹⁸ A. Casnati, L. Domiano, A. Pochini, R. Ungaro, M. Carramolino, J. O. Magrans, P. M. Nieto, J. López-Prados, P. Prados, J. de Mendoza, R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12699-12720.

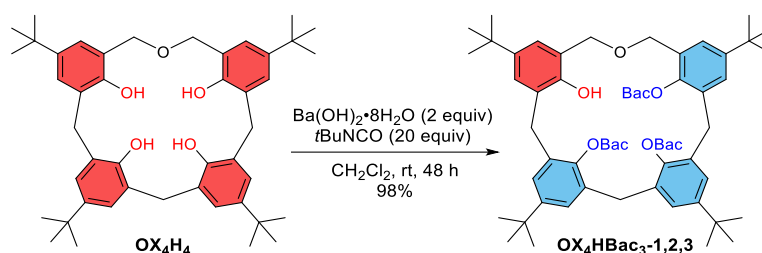
p-*t*Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-**O₃X₃HBac₂**

Crushed $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (129 mg, 0.409 mmol) was added to a solution of *p*-*t*Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene **O₃X₃H₃** (117 mg, 0.203 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (416 μL , 3.64 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 50h. The mixture was washed with $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (0.1 M, 10 mL). The aqueous phase was extracted twice by CH_2Cl_2 (2 \times 2 mL). The combined organic layers were concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v)], affording unreacted starting material **O₃X₃H₃** (38 mg, 0.066 mmol) and calixarene **O₃X₃HBac₂** (100 mg, 0.129 mmol) as a white solid. Yield: 94% based on the conversion of **O₃X₃H₃** (67% conversion).

R_f [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v)] = 0.42. Mp = 142-146°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2963, 1744, 1483, 1185. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.53 (s, 1H, OH), 7.44 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (s, 2H, ArH), 5.76 (s, 2H, NH), 4.78 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 2H, ArCH₂O), 4.63 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 2H, ArCH₂O), 4.50 (d, $^2J = 9.7$ Hz, 2H, ArCH₂O), 4.32 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 2H, ArCH₂O), 4.26 (d, $^2J = 9.7$ Hz, 2H, ArCH₂O), 4.16 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 2H, ArCH₂O), 1.32 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.30 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.04 (s, 18H, N-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 153.8, 152.8, 148.0, 147.4, 142.9, 130.7, 129.3, 128.6, 128.2, 127.2, 124.6, 70.2, 68.4, 65.7, 50.3, 34.6, 34.2, 31.7, 31.6, 28.5. HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{70}\text{N}_3\text{O}_8$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺ 792.5157, found 792.5152.

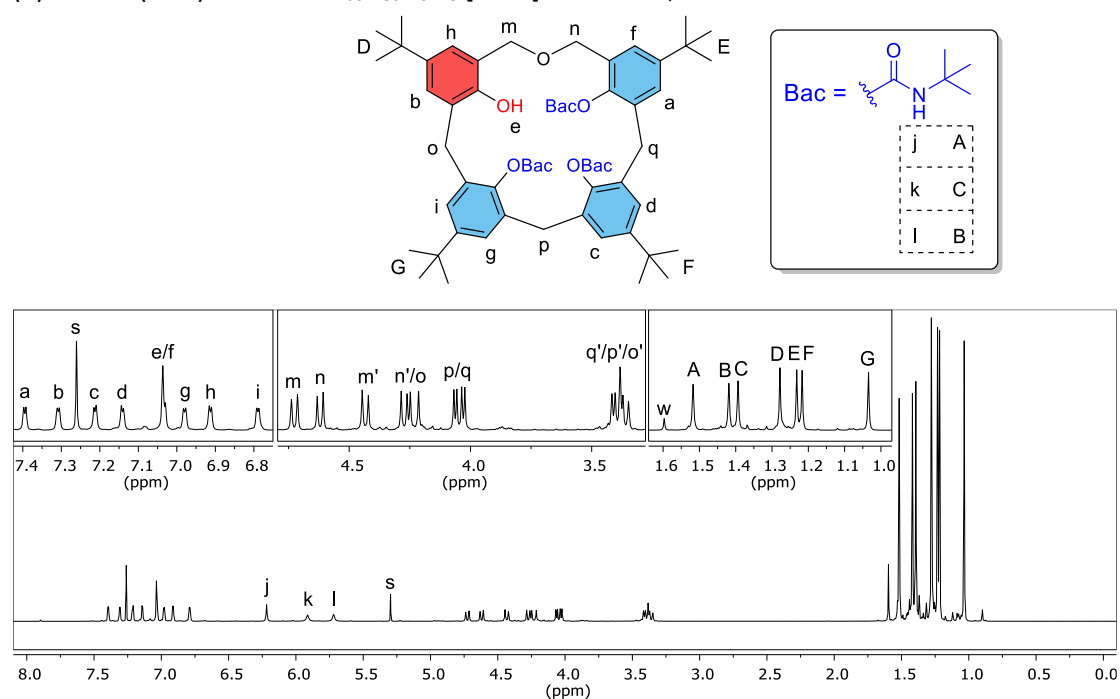


Structure and assigned ^1H NMR spectrum of **O₃X₃HBac₂** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvent.

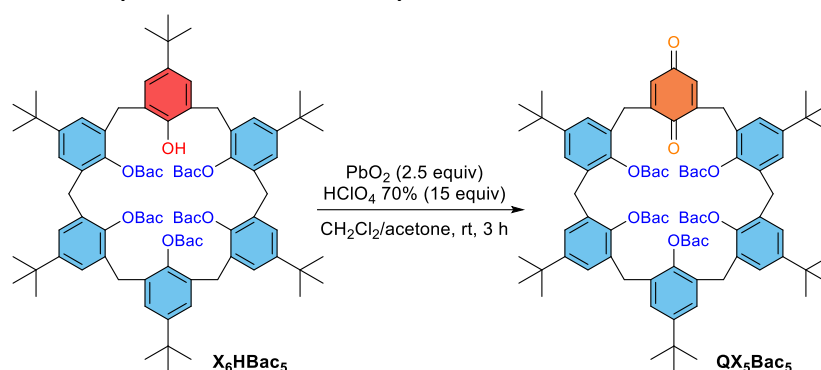
p-tBu-dihomooxalix[4]arene-1,2,3-tri-Bac **OX₄HBac₃-1,2,3**

Crushed $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (183 mg, 0.580 mmol) was added to a solution of *p*-tBu-dihomooxalix[4]arene **OX₄H₄** (197 mg, 0.290 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (660 μL , 5.78 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 48h. The mixture was washed with $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (0.1 M, 15 mL). The aqueous phase was extracted twice by CH_2Cl_2 (2 \times 2 mL). The combined organic layers were concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /acetone (97:3, v/v)], affording calixarene **OX₄HBac₃-1,2,3** (278 mg, 0.285 mmol) as a white solid. Yield: 98%.

R_f [CH_2Cl_2 /acetone (97:3, v/v)] = 0.53. Mp = 164-168°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2964, 1747, 1481, 1456, 1182. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.39 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, ArH), 7.30 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, ArH), 7.02-7.04 (m, 2H, ArH and OH), 6.98 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 6.91 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 6.79 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 6.21 (s, 1H, NH), 5.91 (s, 1H, NH), 5.71 (s, 1H, NH), 4.72 (d, $^2J = 10.0$ Hz, 1H, ArCH₂O), 4.62 (d, $^2J = 9.7$ Hz, 1H, ArCH₂O), 4.43 (d, $^2J = 10.0$ Hz, 1H, ArCH₂O), 4.27 (d, $^2J = 9.7$ Hz, 1H, ArCH₂O), 4.23 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, ArCH₂Ar), 4.01-4.07 (m, 2H, ArCH₂Ar), 3.33-3.42 (m, 3H, ArCH₂Ar), 1.52 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.42 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.39 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.28 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.23 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.22 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.03 (s, 9H, Ar-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 153.8(4), 153.8(1), 153.0, 152.6, 148.3, 147.5, 146.2, 143.7, 142.4, 134.6, 134.1, 132.8, 132.6, 132.3, 129.3, 128.7, 128.2, 126.2, 126.1, 126.0, 125.3, 125.1, 123.7, 122.6, 73.3, 72.1, 51.1, 51.0, 50.8, 34.4, 34.2, 34.1, 31.7, 31.5, 31.4, 31.3, 30.9, 30.2, 29.1, 28.9(1), 28.8(5). HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{86}\text{N}_3\text{O}_8$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 976.6409, found 976.6396.

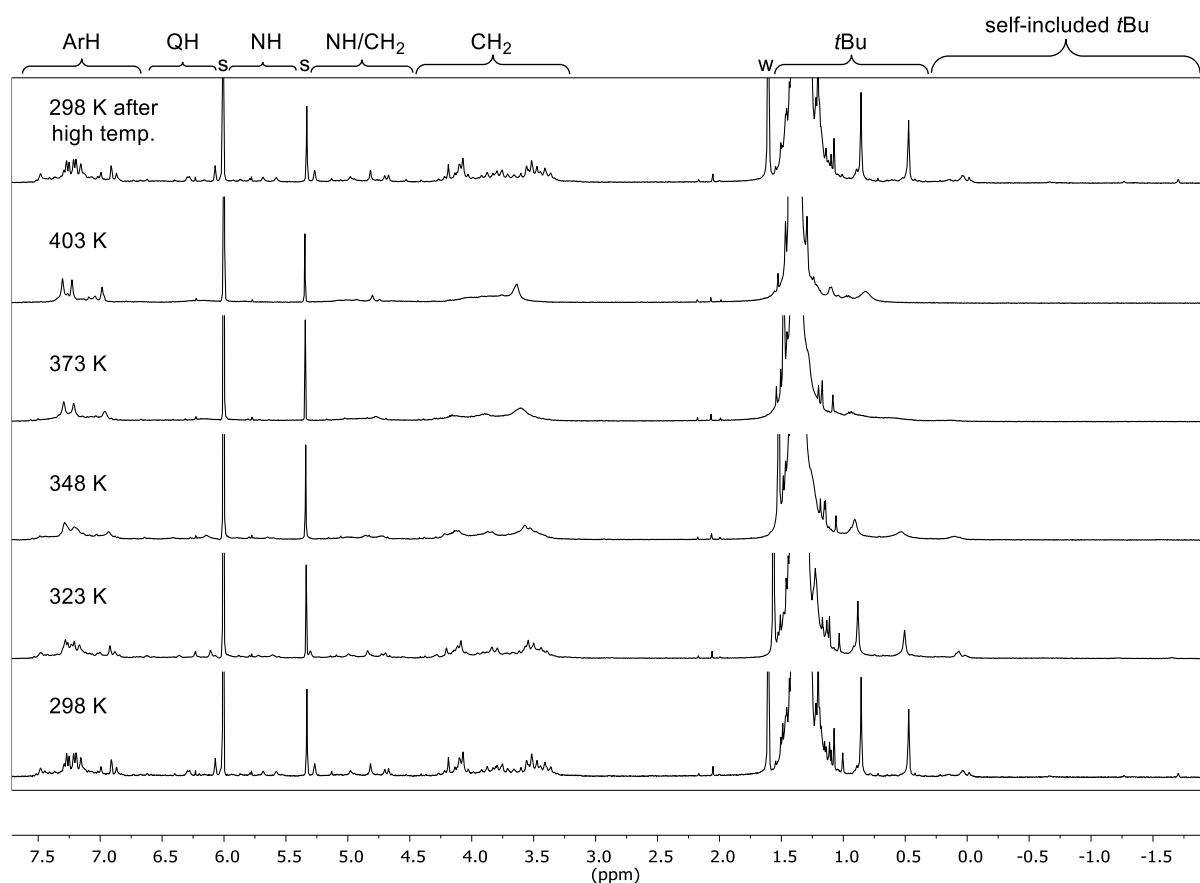


Structure and assigned ^1H NMR spectrum of **OX₄HBac₃-1,2,3** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvents, w: residual water.

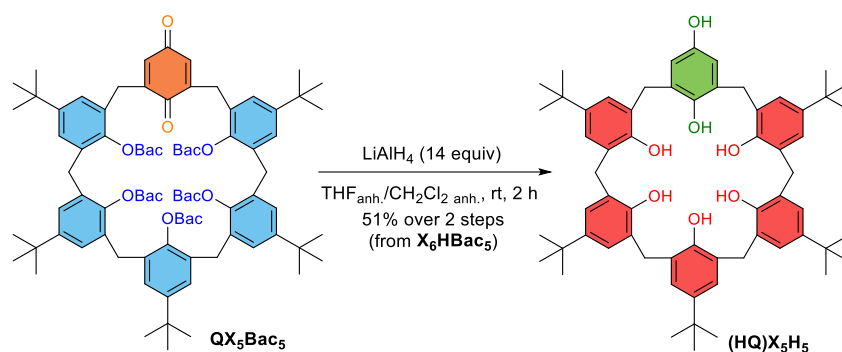
p-*t*Bu-calix[6]arene-penta-Bac-mono-quinone **QX₅Bac₅**

p-*t*Bu-calix[6]arene-penta-Bac **X₆HBac₅** (147 mg, 0.100 mmol) was solubilized in CH₂Cl₂/acetone (1:1, 2 mL) and added dropwise to a suspension of PbO₂ (60 mg, 0.25 mmol) and HClO_{4(aq)} (70%, 130 μL, 1.51 mmol) in CH₂Cl₂/acetone (1:1, 2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 h and the reaction was monitored by MS and TLC. The mixture was then washed with water until the aqueous phase pH was neutral (4×2 mL). The organic layer was concentrated under vacuum and filtered over silica gel with CH₂Cl₂/acetone (98:2). The solution was concentrated under vacuum to afford 133 mg calixarene **QX₅Bac₅** as an orange solid which was used in the next step without further purification. An analytical sample was obtained after successive flash chromatographies [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v)] on a larger scale sample (400 mg). Slow degradation of the product was observed at room temperature in solution and in the solid state.

R_f [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v)] = 0.40. Mp = 221°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2964, 1748, 1455, 1175. ¹H NMR (400 MHz, (CDCl₂)₂, 403 K) δ (ppm) = 6.90-7.40 (m, 10H, ArH), 6.19 (br, 2H, C(=O)CH), 4.50-5.20 (m, 5H, NH), 3.40-4.36 (m, 12H, ArCH₂), 0.63-1.75 (m, 90H, *t*Bu). ¹³C NMR (100 MHz, (CDCl₂)₂, 298 K) could not be interpreted due to the presence of multiple conformers in slow exchange rate. HRMS (ESI⁺): calcd for C₈₇H₁₂₃N₆O₁₂ [M+NH₄]⁺ 1443.9193, found 1443.9180.

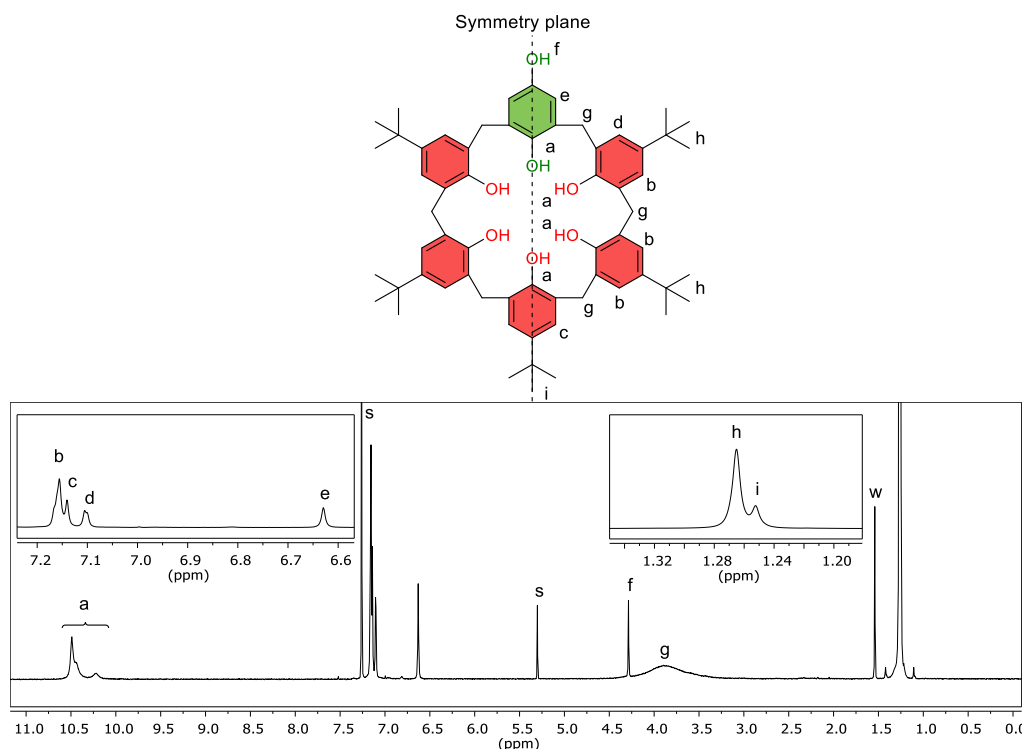


VT ¹H NMR spectra of **QX₅Bac₅** (400 MHz, (CDCl₂)₂). Typical chemical shift regions for similar compounds are shown. s: residual solvents, w: residual water. Multiple conformations are in exchange resulting in complex spectra at temperatures below 370 K. No degradation could be observed after a short period at high temperature but slow degradation could be observed for this compound at room temperature in solution and in the solid state.

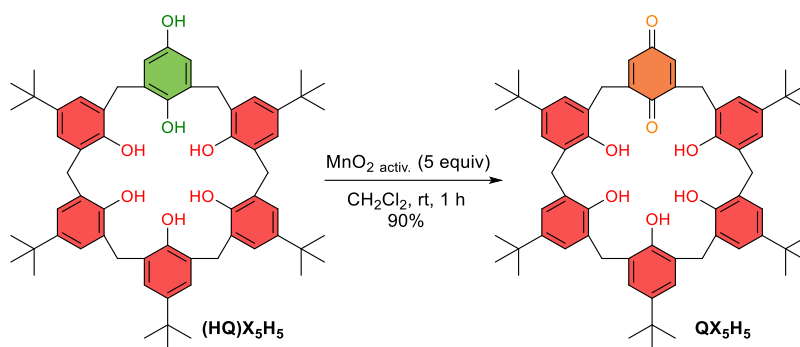
p-*t*Bu-hydroxy-calix[6]arene-mono-hydroquinone (**HQ**)**X**₅**H**₅

LiAlH_4 (48 mg, 1.26 mmol) was added in a solution of *p*-*t*Bu-calix[6]arene-penta-Bac-mono-quinone **QX**₅**Bac**₅ (120 mg, crude product) in $\text{THF}_{\text{anh.}}/\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{anh.}}$ (2:1, 3 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The stirred mixture was then cooled with an ice bath and $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1M, 2 mL) was added dropwise. The aqueous layer was isolated and washed twice with CH_2Cl_2 . Organic layers were combined, filtered and concentrated under vacuum to afford 84 mg of crude product. A small portion was kept for analysis purpose. A portion of the crude product (78 mg) was purified by flash chromatography [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (99:1, v/v)] to afford calixarene (**HQ**)**X**₅**H**₅ (40 mg, 0.043 mmol) as a white solid. Yield over 2 steps (from **X**₆**H**Bac₅): 51%. Slow oxidation was observed in presence of air.

R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (99:1, v/v)] = 0.58. Mp = >350°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2959, 1487, 1457, 1204. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 10.10-10.60 (m, 6H, OH), 7.12-7.18 (m, 8H, ArH), 7.10 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 2H, ArH), 6.63 (s, 2H, ArH), 4.29 (s, 1H, OH), 3.00-4.50 (m, 12H, ArCH₂), 1.27 (m, 36H, *t*Bu), 1.25 (s, 9H, *t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 149.7, 147.6, 144.5(3), 144.4(5), 128.8(1), 128.7(5), 127.2, 127.1, 127.0, 126.6, 126.4, 126.3, 126.2, 116.0, 34.2, 33.1, 32.9, 31.6(9), 31.6(7). HRMS (ESI⁻): calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{75}\text{O}_7$ [$\text{M}-\text{H}$]⁻ 931.5518, found 931.5485.

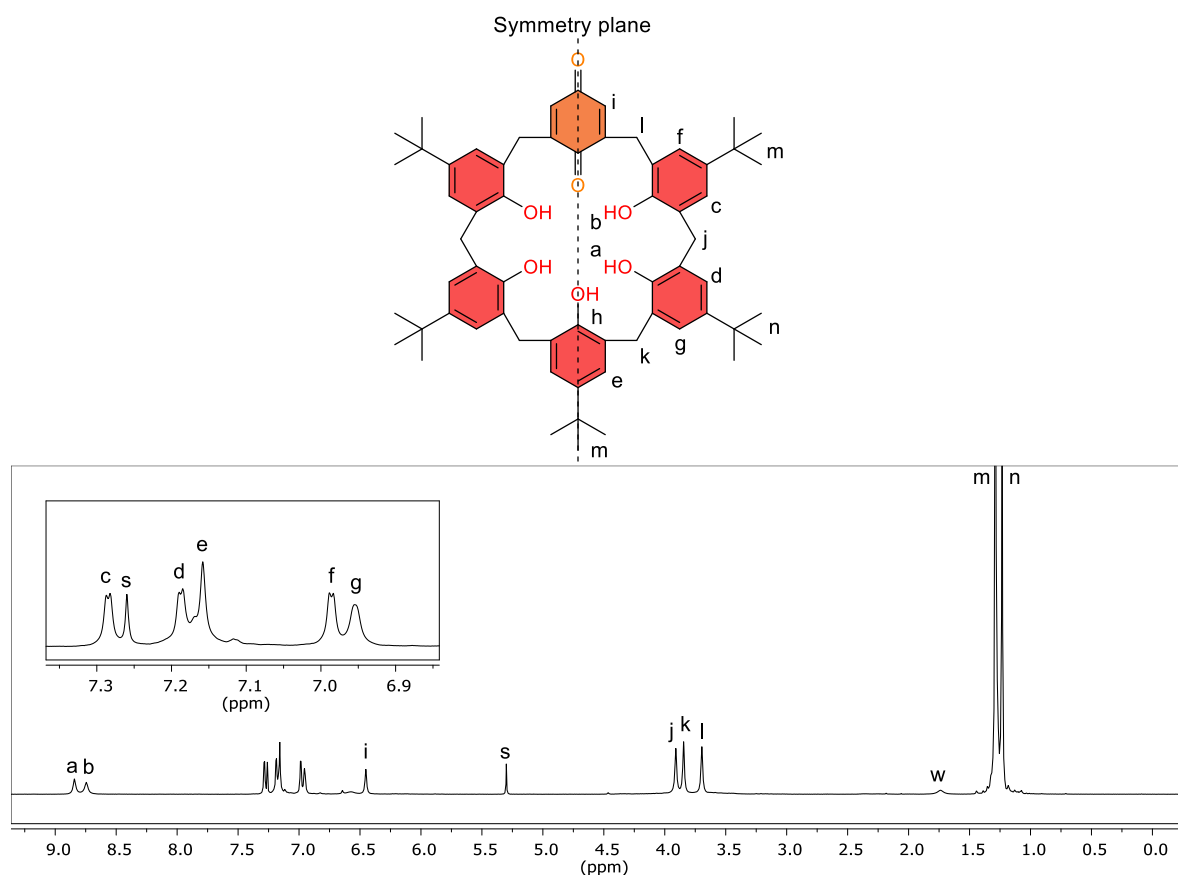


Structure and assigned ^1H NMR spectrum of (**HQ**)**X**₅**H**₅ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvent, w: residual water.

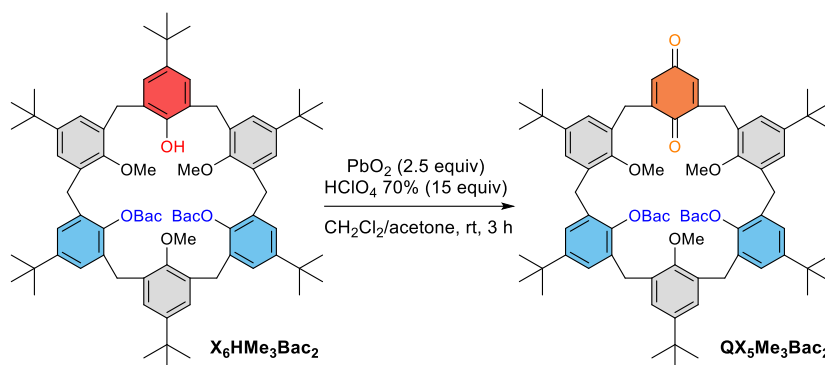
p-*t*Bu-hydroxy-calix[6]arene-mono-quinone **QX₅H₅**

MnO_2 (activated, 88%, 21 mg, 0.21 mmol) to a solution of *p*-*t*Bu-calix[6]arene-mono-hydroquinone (**(HQ)X₅H₅**) (38 mg, 0.041 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h then filtered on celite and concentrated under vacuum to afford calixarene **QX₅H₅** (34 mg, 0.037 mmol) as an orange solid. Yield: 90%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.34. Mp = >200°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2964, 1652, 1487, 1206. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 8.84 (s, 2H, OH), 8.74 (s, 2H, OH), 7.28 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 2H, ArH), 7.19 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 2H, ArH), 7.16 (s, 2H, ArH), 6.99 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (s, 2H, ArH), 6.57 (br, 1H, OH), 6.45 (s, 2H, C(=O)CH), 3.91 (s, 4H, ArCH₂), 3.85 (s, 4H, ArCH₂), 3.70 (s, 4H, ArCH₂), 1.26-1.32 (m, 27H, *t*Bu), 1.23 (s, 18H, *t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 191.2, 187.9, 148.8, 148.2, 148.0, 147.6, 144.9, 144.3, 144.0, 133.8, 128.4, 127.4, 127.2, 126.7, 126.4, 126.0, 124.6, 122.7, 34.2(1), 34.1(8), 34.1(5), 32.5, 32.4, 31.7, 31.6. HRMS (ESI-): calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{73}\text{O}_7$ [$\text{M}-\text{H}$]⁻ 929.5362, found 929.5381.

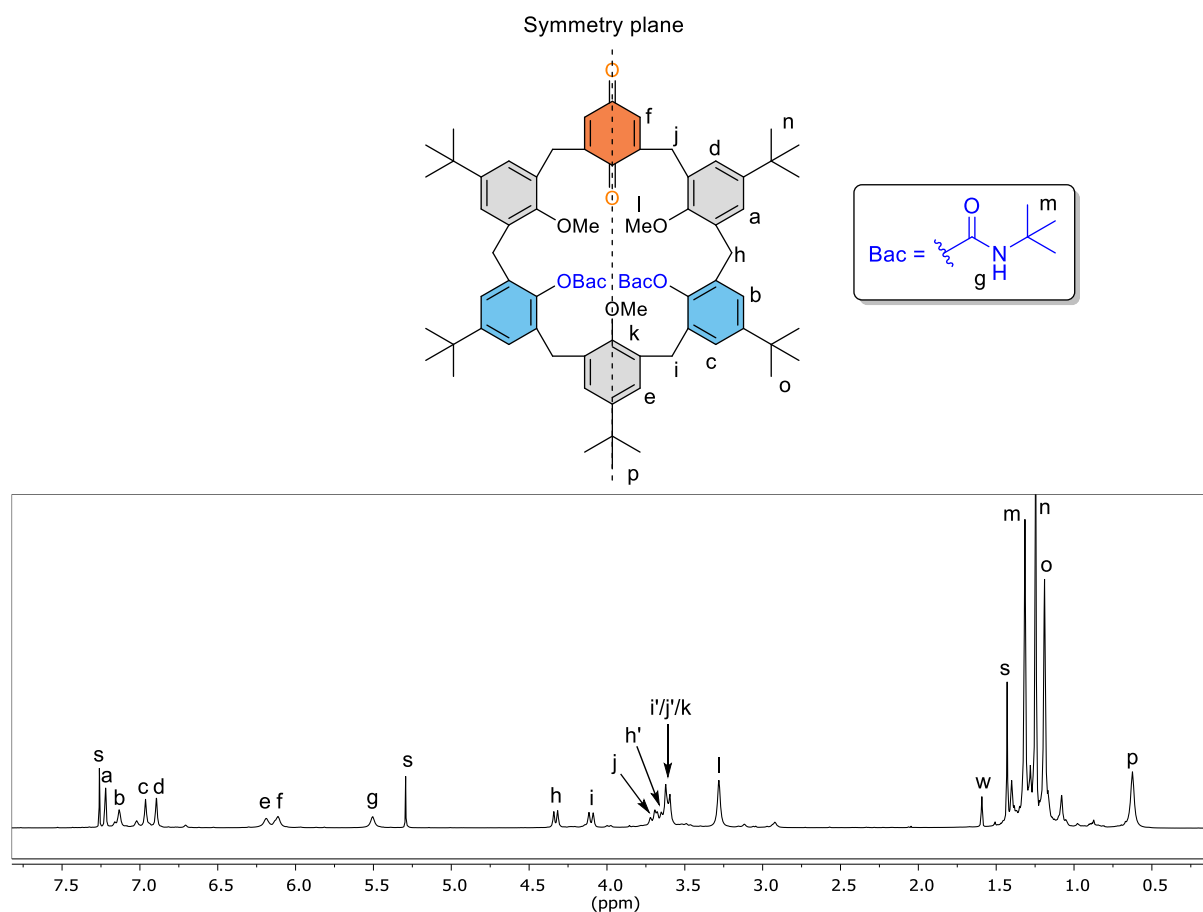


Structure and assigned ^1H NMR spectrum of **QX₅H₅** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvents, w: residual water.

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac-6-mono-quinone **QX₅Me₃Bac₂**

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac **X₆HMe₃Bac₂** (122 mg, 0.101 mmol) was solubilized in CH₂Cl₂/acetone (1:1, 2 mL) and added dropwise to a suspension of PbO₂ (61 mg, 0.26 mmol) and HClO_{4(aq)} (70%, 130 μL, 1.51 mmol) in CH₂Cl₂/acetone (1:1, 2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 h and the reaction was monitored by MS and TLC. The mixture was then washed with water until the aqueous phase pH was neutral (4×2 mL). The organic layer was concentrated under vacuum and filtered over silica gel with CH₂Cl₂/acetone (98:2). The solution was concentrated under vacuum to afford 108 mg of calixarene **QX₅Me₃Bac₂** as a yellow solid which was used in the next step without further purification. An analytical sample was obtained after successive flash chromatographies [CH₂Cl₂/AcOEt (98:2, v/v) and cyclohexane/AcOEt (4:1, v/v)] on a larger scale sample (500 mg). Slow degradation of the product was observed at room temperature in solution and in the solid state.

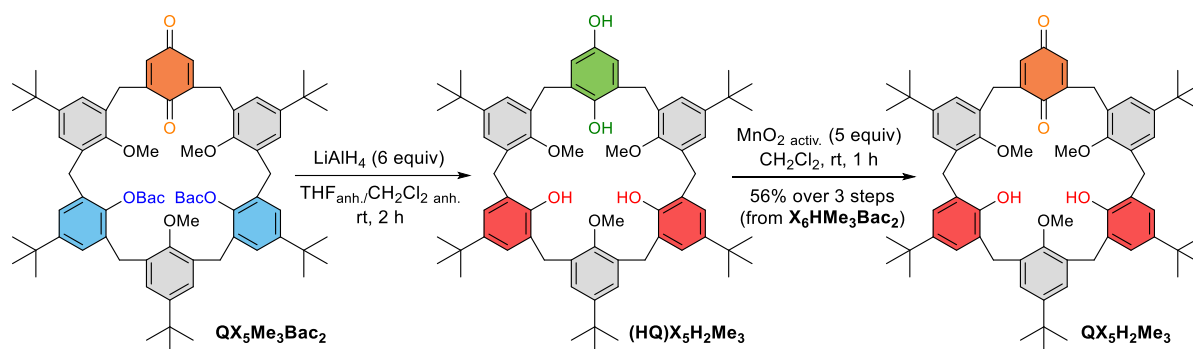
R_f [cyclohexane/AcOEt (4:1, v/v)] = 0.43. Mp = 187-191°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2963, 1747, 1652, 1481, 1176. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K, major conformer) δ (ppm) = 7.22 (s, 2H, ArH), 7.13 (s, 2H, ArH), 6.96 (s, 2H, ArH), 6.89 (s, 2H, ArH), 6.19 (s, 2H, ArH), 6.11 (s, 2H, C(=O)CH), 5.51 (s, 2H, NH), 4.33 (d, ² J = 14.9 Hz, 2H, ArCH₂), 4.10 (d, ² J = 16.4 Hz, 2H, ArCH₂), 3.56-3.74 (m, 11H, ArCH₂, OCH₃), 3.28 (s, 6H, OCH₃), 1.32 (s, 18H, N-*t*Bu), 1.25 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.19 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 0.62 (s, 9H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 188.4, 187.3, 154.3, 153.8, 153.0, 148.9, 148.2, 147.0, 145.7, 145.4, 134.2, 133.3, 132.9, 132.4, 132.1, 129.8, 127.9, 126.3, 125.9, 125.4, 123.9, 60.9, 59.9, 50.5, 34.4, 33.9, 31.6, 31.5, 31.2, 29.9, 29.1. HRMS (ESI⁺): calcd for C₇₅H₁₀₂N₃O₉ [M+NH₄]⁺ 1188.7611, found 1188.7584.



Structure and assigned ^1H NMR spectrum of $\text{QX}_5\text{Me}_3\text{Bac}_2$ (600 MHz, CDCl_3 , 298 K). *s*: residual solvents. Small unassigned peaks belong to minor conformer(s) as shown by EXSY correlation in 2D ROESY spectra.

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2-mono-hydroquinone (**HQ**)**X**₅**H**₂**Me**₃ and
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2-mono-quinone **QX**₅**H**₂**Me**₃

Method A:

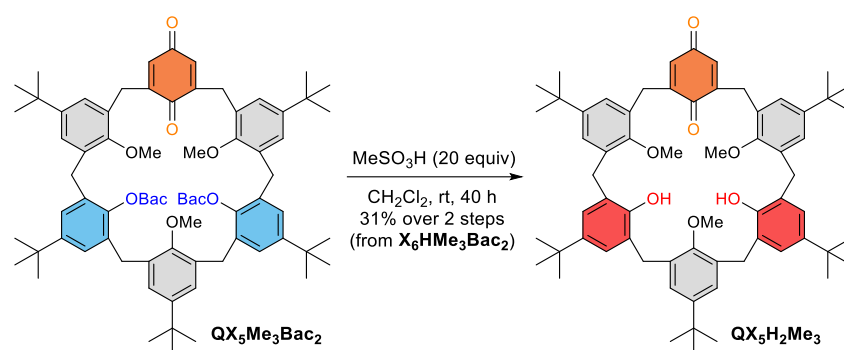


LiAlH₄ (17 mg, 0.45 mmol) was added in a solution of *p*-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac-6-mono-quinone **QX**₅**Me**₃**Bac**₂ (86 mg, crude product) in THF_{anh.}/CH₂Cl₂ _{anh.} (2:1, 3 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The stirred mixture was then cooled with an ice bath and HCl_(aq) (1M, 2 mL) was added dropwise. The aqueous layer was isolated and washed twice with CH₂Cl₂. Organic layers were combined, filtered and concentrated under vacuum to afford 97 mg of crude product. A small portion was kept for analysis purpose. A portion of the crude product (88 mg) was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/acetone (99:1, v/v) then CH₂Cl₂/MeOH (19:1, v/v)] to afford pure calixarene **QX**₅**H**₂**Me**₃ (15 mg, 0.015 mmol) and a mix of calixarenes (**HQ**)**X**₅**H**₂**Me**₃ and **QX**₅**H**₂**Me**₃ (28 mg) as yellow solids.

Further oxidation of (**HQ**)**X**₅**H**₂**Me**₃ was done by adding MnO₂ (activated, 88%, 14 mg, 0.14 mmol) to a solution of the mixed fraction (**HQ**)**X**₅**H**₂**Me**₃/**QX**₅**H**₂**Me**₃ (28 mg) in CH₂Cl₂ (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h then filtered on celite and concentrated under vacuum to afford calixarene **QX**₅**H**₂**Me**₃ (25 mg, 0.026 mmol).

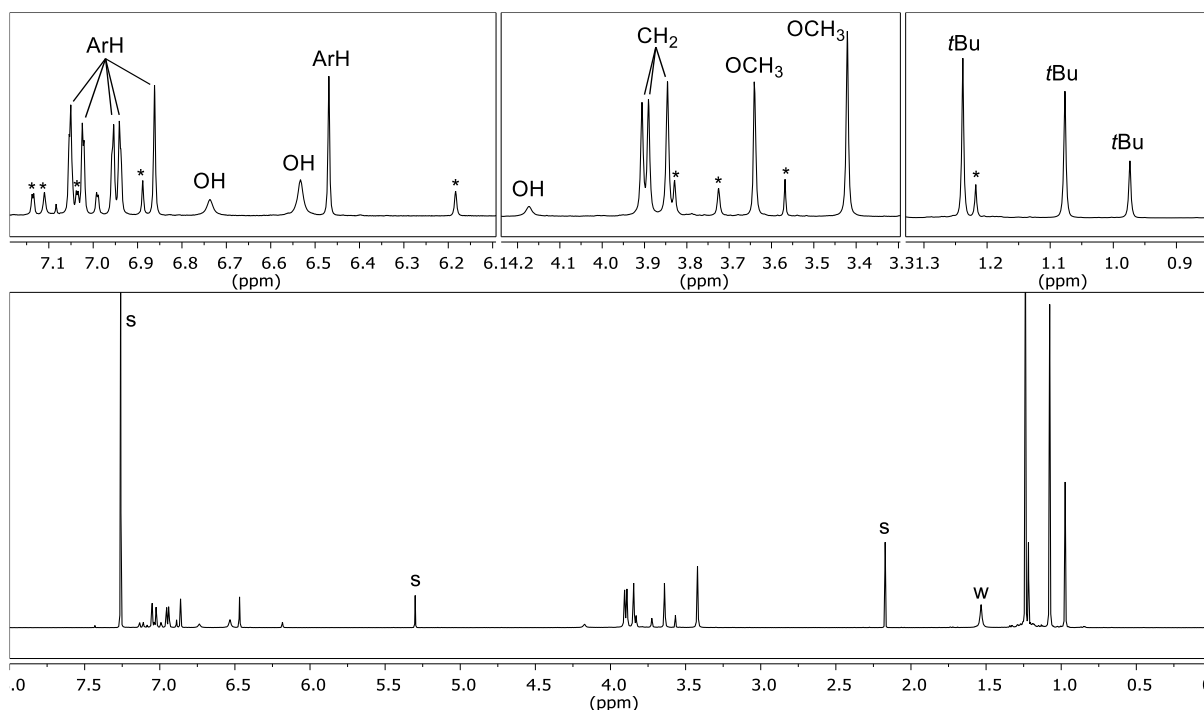
Both fractions of **QX**₅**H**₂**Me**₃ were combined (40 mg, 0.041 mmol). Multi-step yield from **X**₆**HMe**₃**Bac**₂: 56%.

Method B:



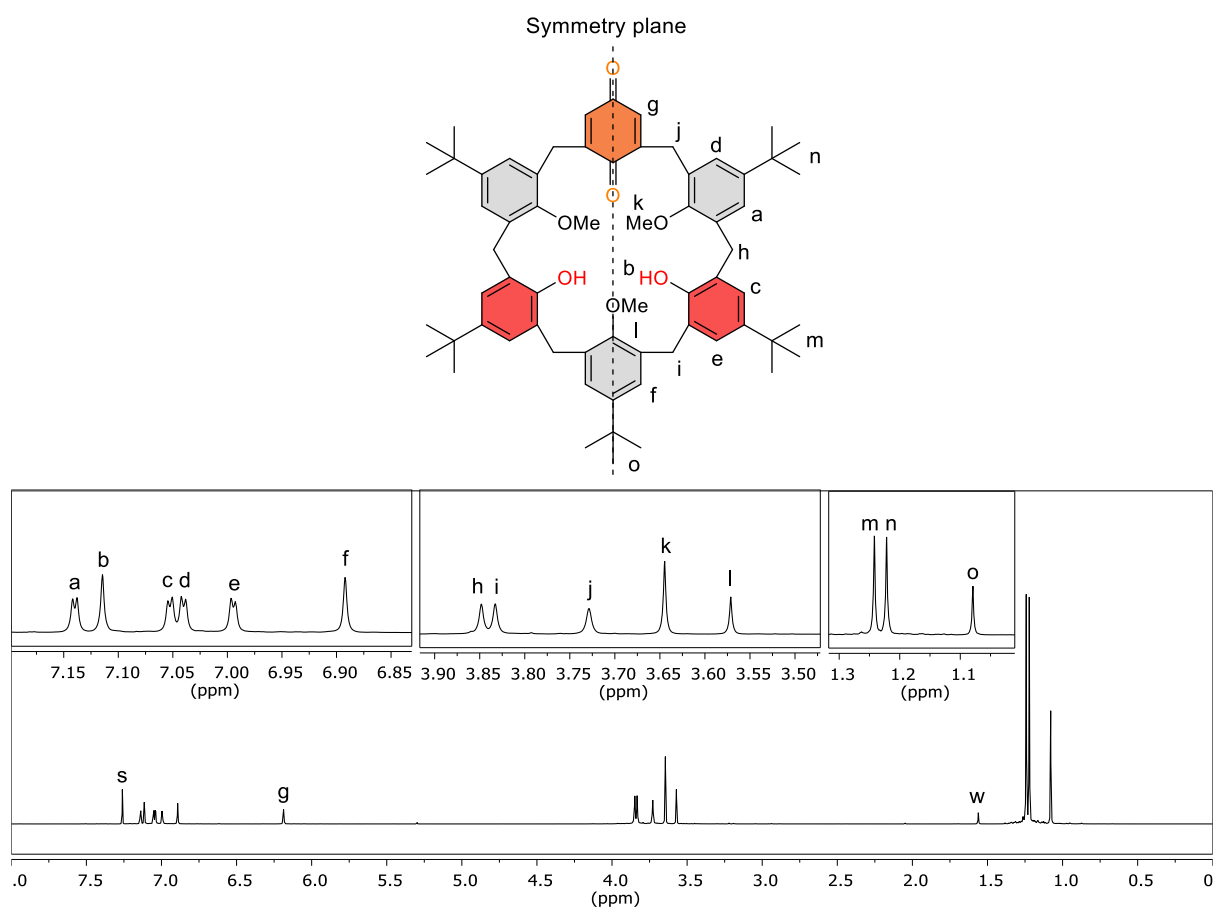
MeSO₃H (58 μ L, 0.89 mmol) was added to a solution of *p*-*t*Bu-calix[6]arene-1,3,5-trimethyl-2,4-di-Bac-6-mono-quinone **QX₅Me₃Bac₂** (105 mg, crude product) in CH₂Cl₂ (2 mL). The mixture was stirred at room temperature and monitored by mass spectrometry. After 24 h, MeSO₃H (58 μ L, 0.89 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 16 more hours. The mixture was then washed with K₂CO_{3(aq)} (1M, 2 mL) and with water (3 \times 2 mL) and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/acetone (99:1, v/v)] to afford calixarene **QX₅H₂Me₃** (29 mg, 0.030 mmol) as a yellow solid. 2-step yield from **X₆HMe₃Bac₂**: 31%

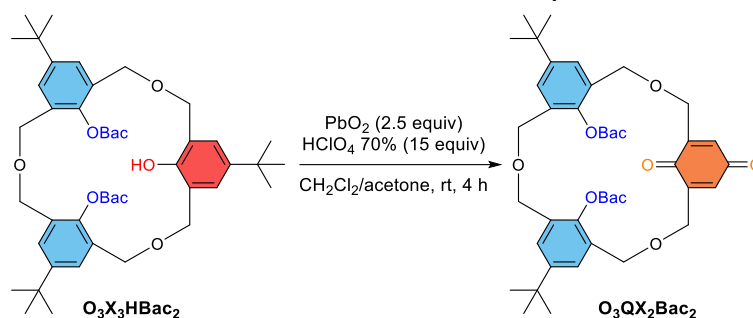
Since **(HQ)X₅H₂Me₃** is unstable, it was not fully characterized: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.05 (d, ²J = 2.1 Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, ²J = 2.2 Hz, 2H, ArH), 6.96 (d, ²J = 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.94 (d, ²J = 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.86 (s, 2H, ArH), 6.74 (s, 1H, OH), 6.53 (s, 2H, OH), 6.47 (s, 2H, ArH), 4.17 (s, 1H, OH), 3.91 (s, 4H, ArCH₂), 3.89 (s, 4H, ArCH₂), 3.85 (s, 4H, ArCH₂), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (s, 6H, OCH₃), 1.24 (s, 18H, *t*Bu), 1.08 (s, 18H, *t*Bu), 0.97 (s, 9H, *t*Bu).



Assigned ¹H NMR spectrum of **(HQ)X₅H₂Me₃** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). S: residual solvent, w: residual water, *: product of partial oxidation **QX₅H₂Me₃** formed throughout the purification process. Some signals of **QX₅H₂Me₃** are not labeled due to overlapping with signals of **(HQ)X₅H₂Me₃**.

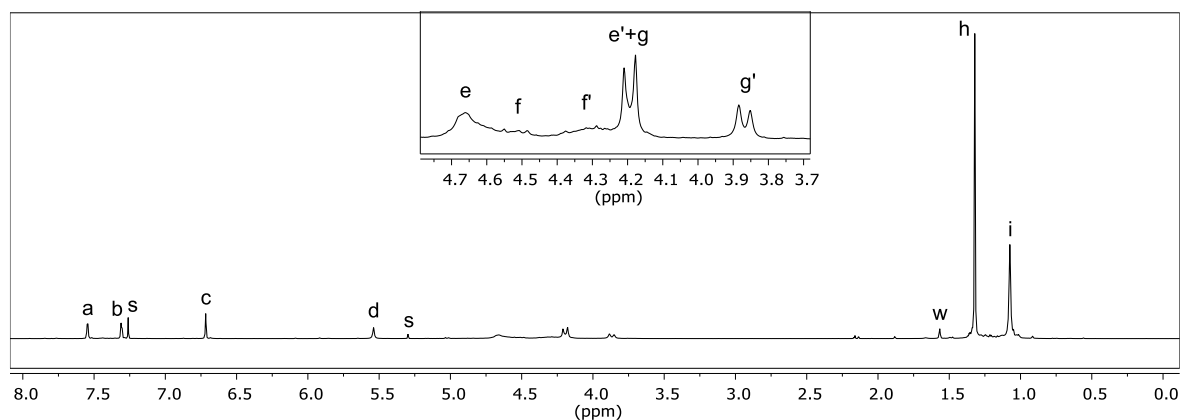
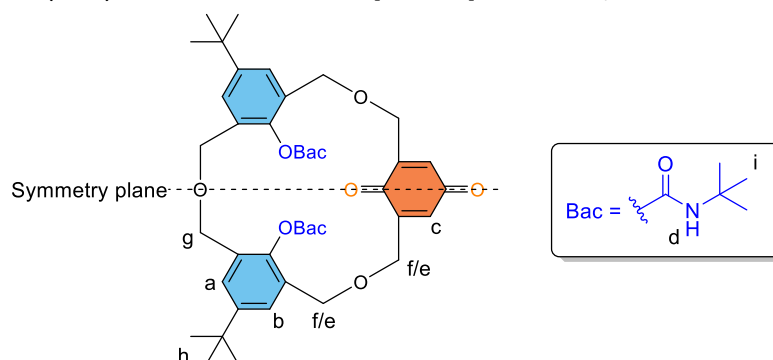
QX₅H₂Me₃: R_f [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v)] = 0.34. Mp = 158-162°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2963, 1652, 1483, 1206. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.14 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH), 7.11 (s, 2H, OH), 7.05 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2H, ArH), 7.04 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH), 6.99 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2H, ArH), 6.89 (s, 2H, ArH), 6.19 (s, 2H, C(=O)CH), 3.85 (s, 4H, ArCH₂), 3.83 (s, 4H, ArCH₂), 3.73 (s, 4H, ArCH₂), 3.64 (s, 6H, OCH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 1.24 (s, 18H, tBu), 1.22 (s, 18H, tBu), 1.08 (s, 9H, tBu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 188.0, 187.2, 152.9, 152.7, 150.1, 148.4, 147.7, 146.7, 142.2, 133.4, 133.0(1), 132.9(8), 130.1, 127.2, 126.7, 126.6, 126.1, 125.5, 125.4, 61.9, 61.5, 34.4, 34.3, 34.0, 31.7(4), 31.6(5), 31.5, 31.4, 31.1, 30.0. HRMS (ESI⁻): calcd for C₆₅H₇₉O₇ [M-H]⁻ 971.5831, found 971.5826.



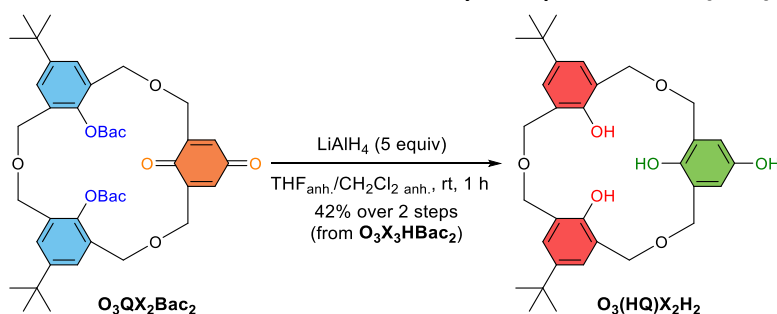
p-*t*Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-di-Bac-mono-quinone **O₃QX₂Bac₂**

p-*t*Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-di-Bac **O₃X₃HBac₂** (78 mg, 0.101 mmol) was solubilized in CH₂Cl₂/acetone (1:1, 3 mL) and added dropwise to a suspension of PbO₂ (61 mg, 0.26 mmol) and HClO_{4(aq)} (70%, 130 μL, 1.51 mmol) in CH₂Cl₂/acetone (1:1, 1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 h and the reaction was monitored by MS and TLC. The mixture was then washed with water until the aqueous phase pH was neutral (5×2 mL). The organic layer was concentrated under vacuum and filtered over silica gel with CH₂Cl₂/acetone (98:2). The solution was concentrated under vacuum to afford 57 mg of calixarene **O₃QX₂Bac₂** as a yellow solid which was used in the next step without further purification. A portion of the sample (16 mg) was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v)] to obtain an analytical sample.

R_f [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v)] = 0.35. Mp = 144-148°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2964, 1740, 1481, 1185. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.55 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 2H, Ar*H*), 7.31 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 2H, Ar*H*), 6.72 (s, 2H, C(=O)CH), 5.54 (s, 2H, NH), 4.43-4.80 (m, 4H, ArCH₂O), 4.10-4.43 (m, 6H, ArCH₂O), 3.87 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 2H, ArCH₂O), 1.32 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.07 (s, 18H, N-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 187.3, 185.5, 153.3, 148.2, 147.4, 144.1, 134.3, 130.7, 128.6, 128.3, 128.0, 67.3, 62.5, 50.4, 34.6, 31.6, 28.6. HRMS (ESI⁺): calcd for C₄₂H₆₀N₃O₉ [M+NH₄]⁺ 750.4324, found 750.4317.

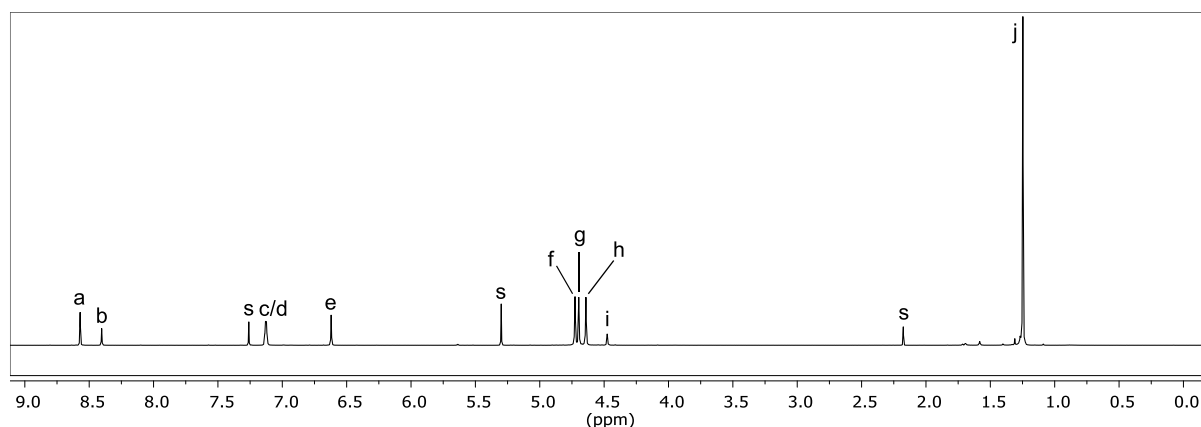
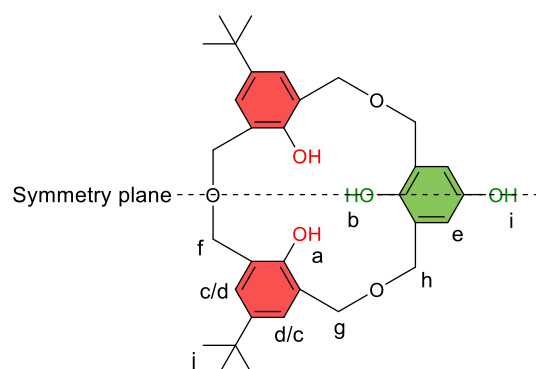


Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **O₃QX₂Bac₂** (400 MHz, CDCl₃, 298 K). s: residual solvents, w: residual water.

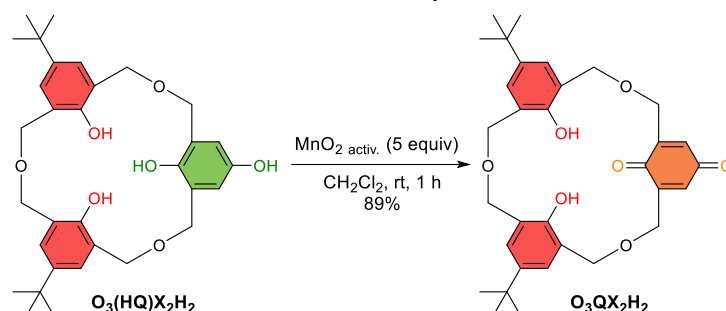
p-*t*Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-mono-hydroquinone **O₃(HQ)₂H₂**

LiAlH₄ (13 mg, 0.34 mmol) was added in a solution of *p*-*t*Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-di-Bac-mono-quinone **O₃QX₂Bac₂** (40 mg, crude product) in THF_{anh.}/CH₂Cl₂ anh. (2:1, 2 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The stirred mixture was then cooled with an ice bath and HCl_(aq) (1M, 2 mL) was added dropwise. The aqueous layer was isolated and washed twice with CH₂Cl₂. Organic layers were combined, filtered and concentrated under vacuum to afford 38 mg of crude product. A small portion was kept for analysis purpose. A portion of the crude product (28 mg) was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/acetone (19:1, v/v)] to afford calixarene **O₃(HQ)₂H₂** (12 mg, 0.022 mmol) as a white solid. Yield over 2 steps (from **O₃X₃HBac₂**): 42%.

R_f [CH₂Cl₂/acetone (19:1, v/v)] = 0.40. Mp = 128-132°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2957, 2868, 1488, 1362, 1210, 1078. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 8.57 (s, 2H, OH), 8.40 (s, 1H, OH), 7.13 (d(AB), ⁴*J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.12 (d(AB), ⁴*J* = 2.0 Hz, 2H, ArH), 6.62 (s, 2H, ArH), 4.73 (s, 4H, ArCH₂O), 4.70 (s, 4H, ArCH₂O), 4.64 (s, 4H, ArCH₂O), 4.48 (s, 1H, OH), 1.25 (s, 18H, *t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 153.5, 149.8, 148.2, 142.5, 127.0, 126.9, 125.4, 123.8, 123.7, 116.6, 71.8, 71.2, 34.1, 31.6. HRMS (ESI⁻): calcd for C₃₂H₃₉O₇ [M-H]⁻ 535.2701, found 535.2714.

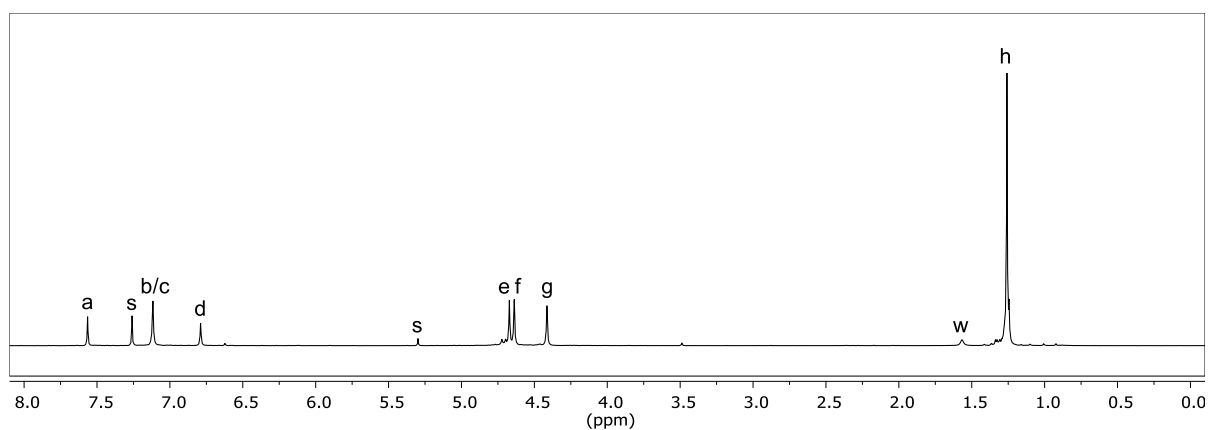
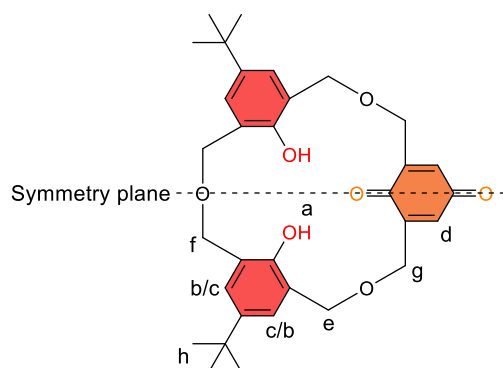


Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **O₃(HQ)₂H₂** (400 MHz, CDCl₃, 298 K). s: residual solvents.

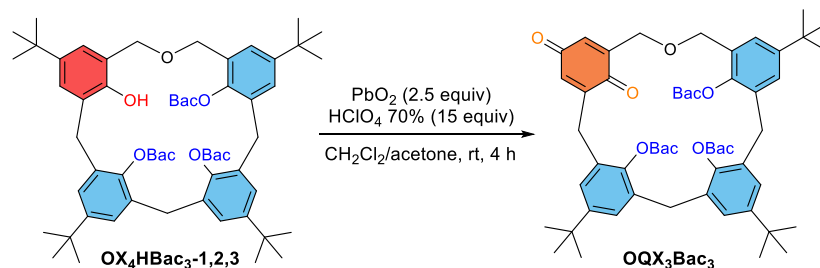
p-*t*Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-mono-quinone **O₃QX₂H₂**

MnO_2 (activated, 88%, 9 mg, 0.091 mmol) to a solution of *p*-*t*Bu-hexahomotrioxacalix[3]arene-mono-hydroquinone **O₃(HQ)X₂H₂** (10 mg, 0.019 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h then filtered on celite and concentrated under vacuum to afford calixarene **O₃QX₂H₂** (9 mg, 0.017 mmol) as a yellow solid. Yield: 89%.

R_f [CH_2Cl_2 /acetone (98:2, v/v)] = 0.31. Mp = 109-113°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2960, 1654, 1489, 1216, 1078. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.56 (s, 2H, OH), 7.10-7.13 (m, 4H, ArH), 6.79 (s, 2H, C(=O)CH), 4.67 (s, 4H, ArCH₂O), 4.64 (s, 4H, ArCH₂O), 4.41 (s, 4H, QCH₂O), 1.26 (s, 18H, *t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 187.6, 186.4, 153.3, 144.3, 142.5, 133.6, 127.5, 127.4, 123.4, 122.2, 71.4, 70.1, 65.8, 34.1, 31.6. HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{O}_7$ [M-H]⁻ 533.2545, found 533.2555.

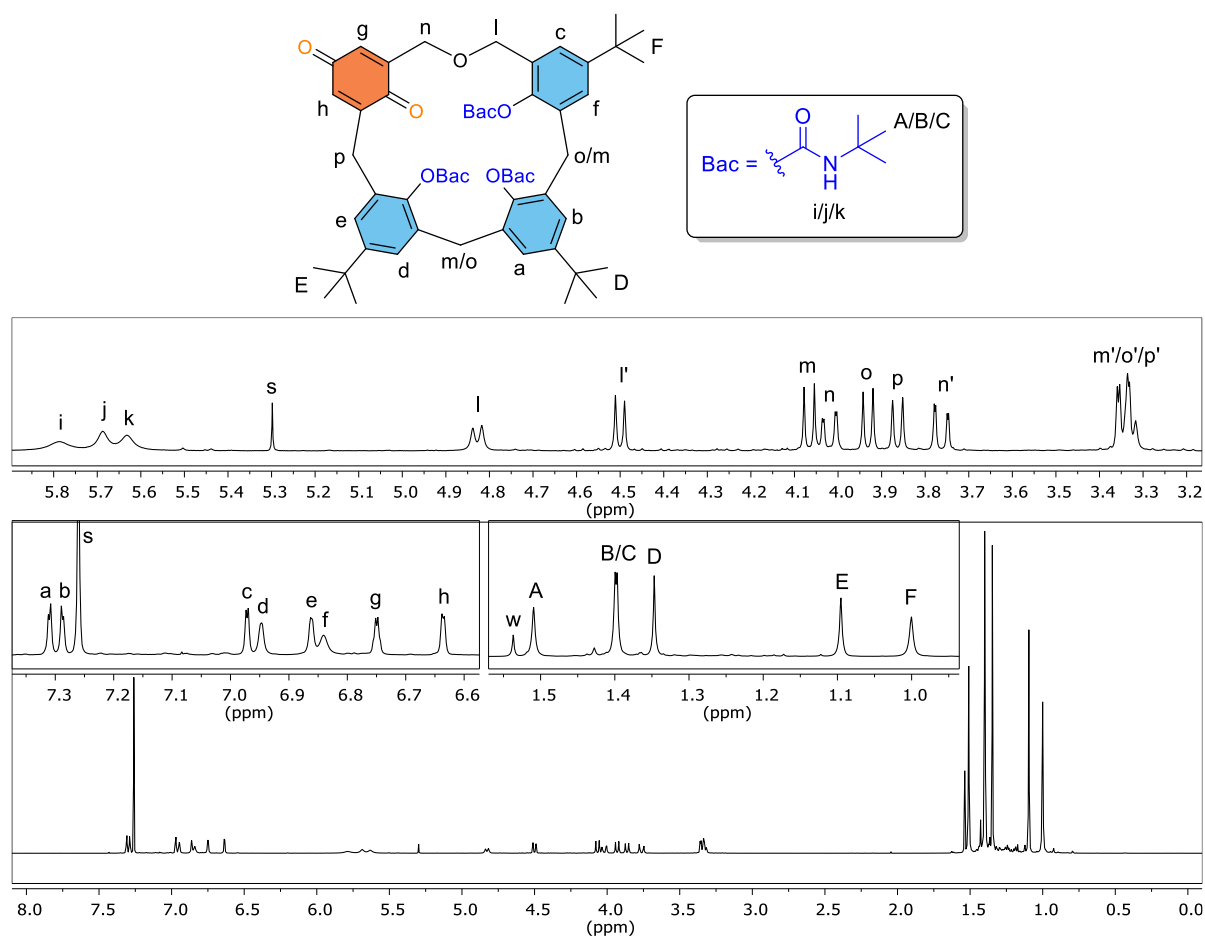


Structure and assigned ^1H NMR spectrum of **O₃QX₂H₂** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvents, w: residual water.

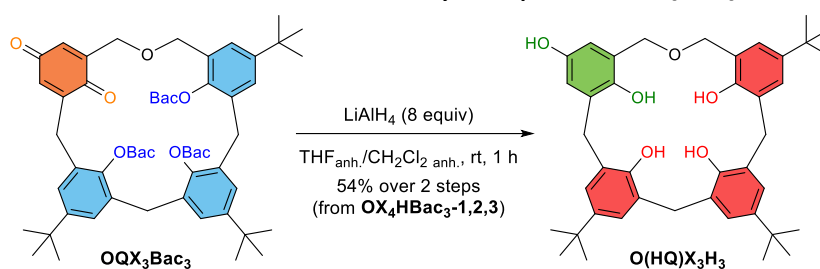
p*-tBu-dihomooxacalix[4]arene-1,2,3-tri-Bac-4-mono-quinone **OQX₃Bac₃*

p-tBu-dihomooxacalix[4]arene-1,2,3-tri-Bac **OX₄HBac₃-1,2,3** (150 mg, 0.154 mmol) was solubilized in CH₂Cl₂/acetone (1:1, 4 mL) and added dropwise to a suspension of PbO₂ (92 mg, 0.38 mmol) and HClO_{4(aq)} (70%, 198 μL, 2.30 mmol) in CH₂Cl₂/acetone (1:1, 2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 h and the reaction was monitored by MS and TLC. The mixture was then washed with water until the aqueous phase pH was neutral (4×3 mL). The organic layer was concentrated under vacuum and filtered over silica gel with CH₂Cl₂/acetone (19:1). The solution was concentrated under vacuum to afford 131 mg of calixarene **OQX₃Bac₃** as an orange solid which was used in the next step without further purification. A portion of the sample (36 mg) was purified by successive flash chromatographies [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v) and cyclohexane/AcOEt (4:1, v/v)] to obtain an analytical sample.

R_f [cyclohexane/AcOEt (4:1, v/v)] = 0.33. Mp = 149-163°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2965, 1747, 1658, 1479, 1456, 1180. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 7.31 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.97 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.95 (s, 1H, ArH), 6.86 (s, 1H, ArH), 6.84 (s, 1H, ArH), 6.75 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, C(=O)CH), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H, C(=O)CH), 5.79 (s, 1H, NH), 5.69 (s, 1H, NH), 5.63 (s, 1H, NH), 4.83 (d, ²J = 12.3 Hz, 1H, ArCH₂O), 4.50 (d, ²J = 12.5 Hz, 1H, ArCH₂O), 4.07 (d, ²J = 14.2 Hz, 1H, ArCH₂Ar), 4.02 (dd, ²J = 17.7, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, QCH₂O), 3.93 (d, ²J = 13.6 Hz, 1H, ArCH₂Ar), 3.86 (d, ²J = 13.9 Hz, 1H, QCH₂Ar), 3.76 (dd, ²J = 17.7, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, QCH₂O), 3.30-3.37 (m, 3H, ArCH₂Ar and QCH₂Ar), 1.51 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.39-1.41 (m, 18H, N-*t*Bu), 1.35 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.10 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.00 (s, 9H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 188.0, 186.9, 153.7, 153.1, 152.8, 149.0, 148.5, 147.9, 147.8, 146.9, 144.9, 144.8, 143.6, 134.2, 133.7, 132.9, 132.6, 132.1, 130.8, 128.5, 127.4, 127.0, 126.7, 125.9, 125.7, 125.3, 69.2, 62.6, 51.1, 51.0, 50.8, 34.5, 34.3, 34.2, 31.6, 31.4, 31.3, 30.8, 30.7, 29.5, 28.9(1), 28.8(8). HRMS (ESI⁺): calcd for C₅₆H₇₉N₄O₉ [M+NH₄]⁺ 951.5842, found 951.5828.

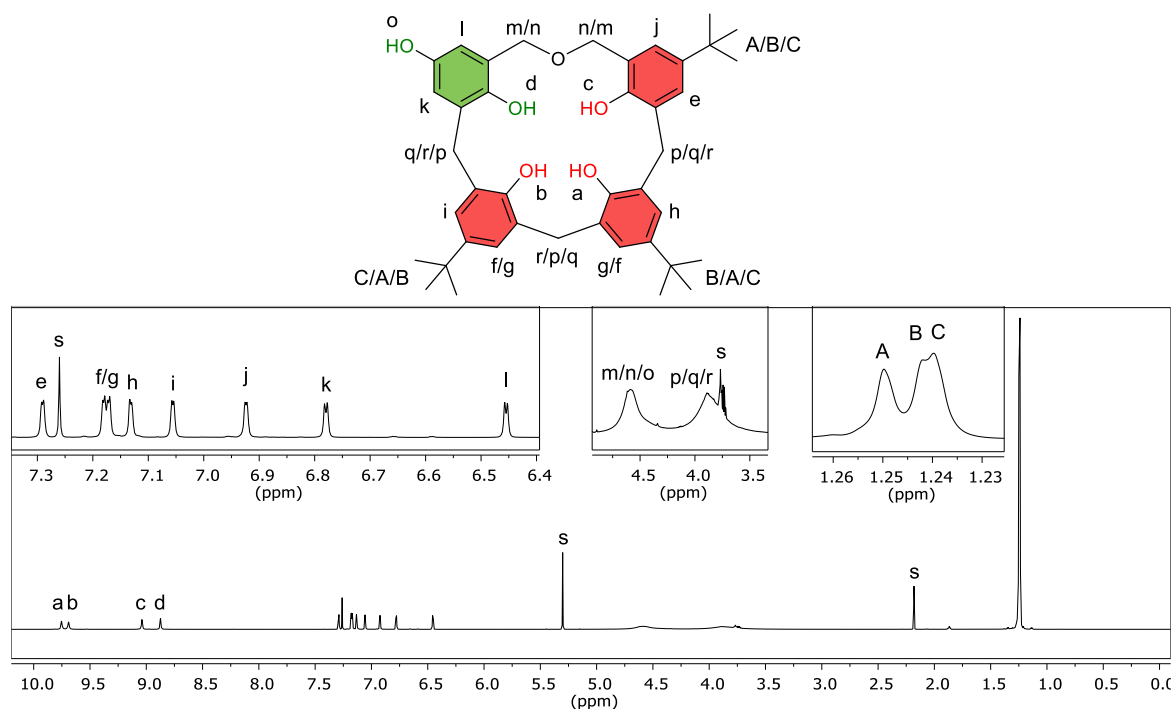


Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **OQX₃Bac₃** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). s: residual solvents, w: residual water.

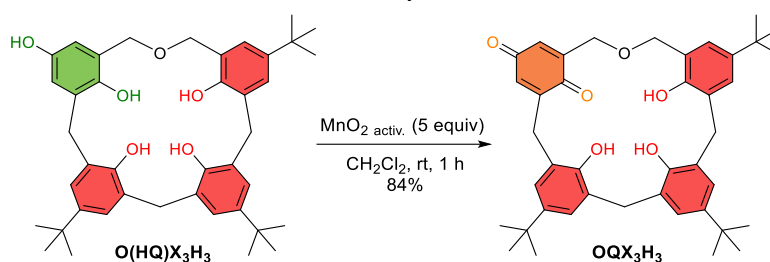
p-*t*Bu-dihomooxacalix[4]arene-1-mono-hydroquinone **O(HQ)₃H₃**

LiAlH₄ (33 mg, 0.87 mmol) was added in a solution of *p*-*t*Bu-dihomooxacalix[4]arene-1,2,3-tri-Bac-4-mono-quinone **OQX₃Bac₃** (90 mg, crude product) in THF_{anh.}/CH₂Cl₂ _{anh.} (2:1, 3 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The stirred mixture was then cooled with an ice bath and HCl_(aq) (1M, 2 mL) was added dropwise. The aqueous layer was isolated and washed twice with CH₂Cl₂. Organic layers were combined, filtered and concentrated under vacuum affording 68 mg of crude product. A small portion was kept for analysis purpose. A portion of the crude product (61 mg) was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/acetone (99:1, v/v)] to afford calixarene **O(HQ)₃H₃** (33 mg, 0.052 mmol) as a white solid. Yield over 2 steps (from **OX₄HBac₃-1,2,3**): 55%.

R_f [CH₂Cl₂/acetone (99:1, v/v)] = 0.25. Mp = 144°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2959, 1487, 1207, 1073. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 9.75 (s, 1H, OH), 9.69 (s, 1H, OH), 9.04 (s, 1H, OH), 8.87 (s, 1H, OH), 7.29 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.17 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.13 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.06 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 6.78 (d, ⁴*J* = 2.9 Hz, 1H, ArH), 6.45 (d, ⁴*J* = 2.8 Hz, 1H, ArH), 3.3-5.0 (m, 11H, ArCH₂, OH), 1.25 (s, 9H, *t*Bu), 1.23-1.25 (m, 18H, *t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 150.8, 148.7, 147.1(2), 147.0(8), 147.0, 144.7, 144.5, 143.2, 129.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 127.2, 126.5, 126.1, 126.0(3), 125.9(9), 125.7, 125.0, 123.5, 121.9, 117.4, 114.7, 71.5, 70.9, 34.2, 34.1(3), 34.0(5), 32.7, 32.0, 31.6(2), 31.5(5). HRMS (ESI⁻): calcd for C₄₁H₄₉O₆ [M-H]⁻ 637.3535, found 637.3549.

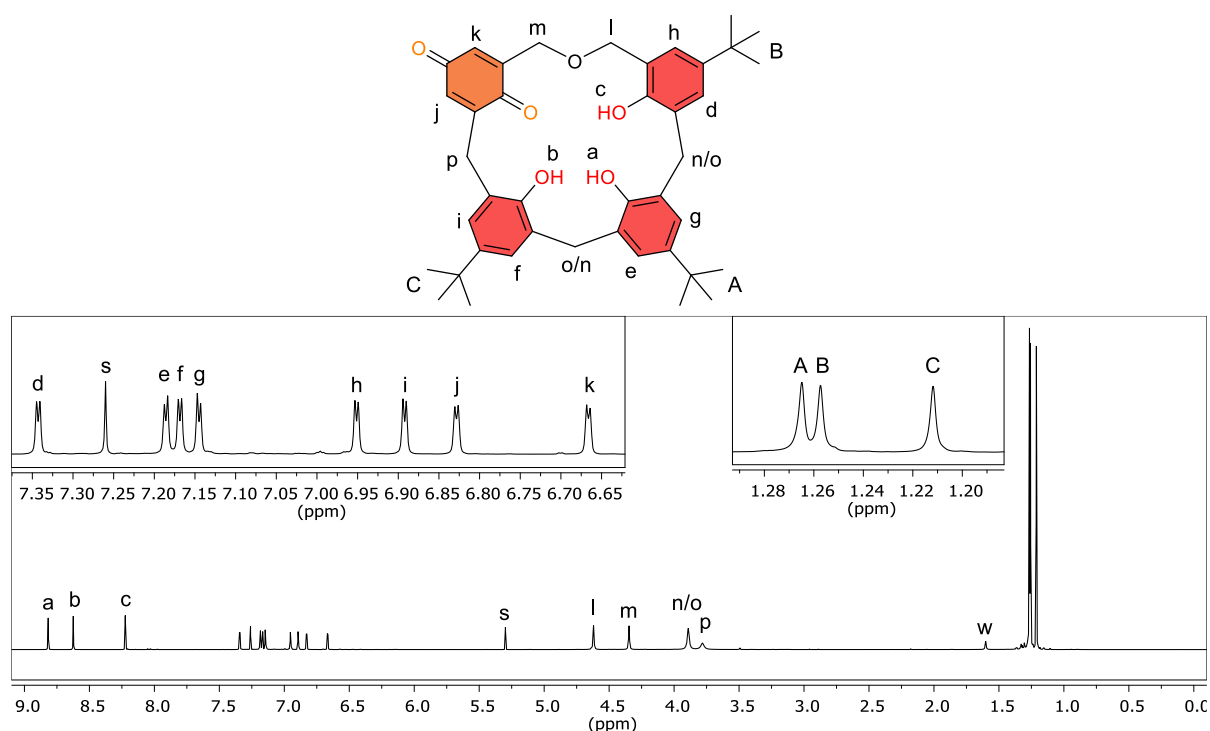


Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **O(HQ)₃H₃** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). s: residual solvents.

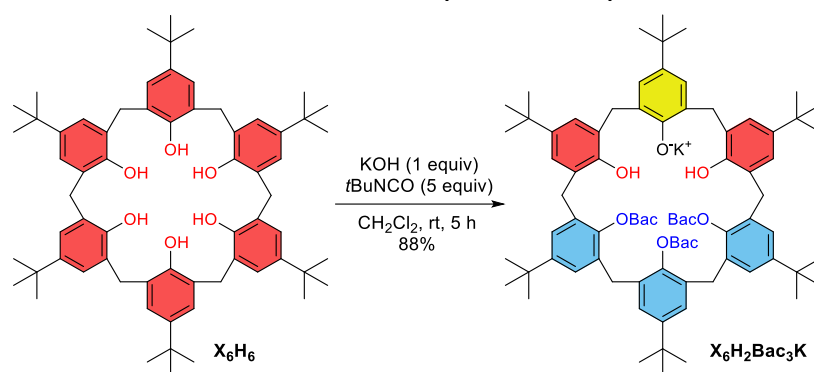
p-*t*Bu-dihomooxacalix[4]arene-1-mono-quinone **OQX₃H₃**

MnO₂ (activated, 88%, 24 mg, 0.24 mmol) to a solution of *p*-*p*-*t*Bu-dihomooxacalix[4]arene-1-mono-hydroquinone **O(HQ)X₃H₃** (31 mg, 0.049 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h then filtered on celite and concentrated under vacuum to afford calixarene **OQX₃H₃** (26 mg, 0.041 mmol) as an orange solid. Yield: 84%.

R_f [CH₂Cl₂/acetone (98:2, v/v)] = 0.33. Mp = 178°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2958, 1654, 1488, 1207. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 8.82 (s, 1H, OH), 8.62 (s, 1H, OH), 8.22 (s, 1H, OH), 7.34 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.19 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.17 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.15 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 6.89 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, C(=O)CH), 6.67 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, C(=O)CH), 4.62 (s, 2H, ArCH₂O), 4.35 (s, 2H, QCH₂O), 3.85-3.93 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3.78 (s, 2H, QCH₂Ar), 1.27 (s, 9H, *t*Bu), 1.26 (s, 9H, *t*Bu), 1.21 (s, 9H, *t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 187.9, 187.7, 150.6, 149.4, 148.5, 147.7, 144.3, 144.1, 143.6, 142.8, 135.3, 133.3, 128.8, 128.4, 128.2, 128.1, 126.9, 126.8, 125.8, 125.3, 125.0, 123.5, 122.2, 72.5, 68.7, 34.1(3), 34.0(9), 32.5, 31.8, 31.6, 31.5, 30.5. HRMS (ESI-): calcd for C₄₁H₄₇O₆ [M-H]⁻ 635.3378, found 635.3391.



Structure and assigned ¹H NMR spectrum of **OQX₃H₃** (600 MHz, CDCl₃, 298 K). s: residual solvents, w: residual water.

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-phenolate potassium salt **X₆H₂Bac₃K**

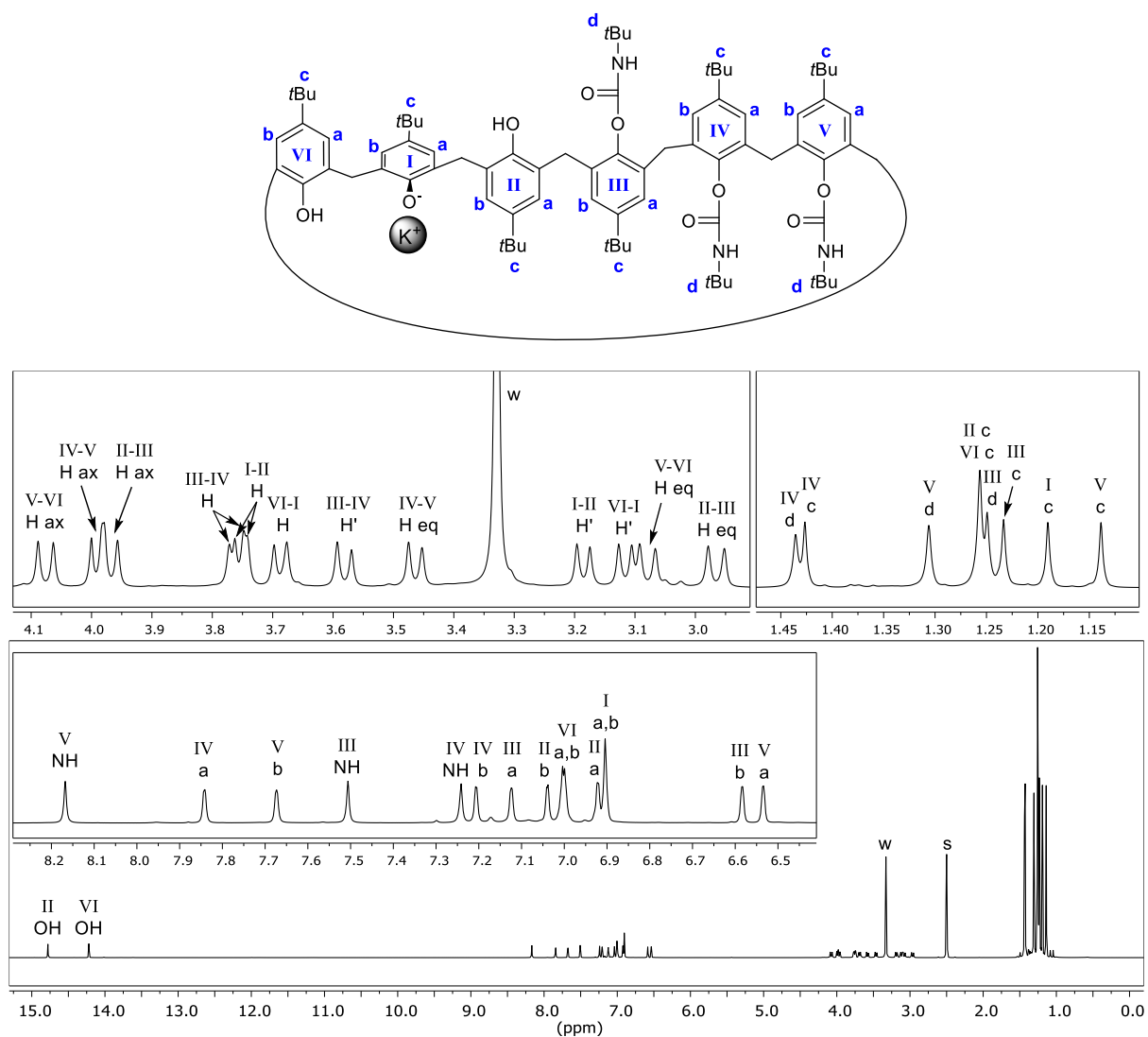
A) Procedure used for a 500 mg scale

Freshly crushed KOH (30 mg, 0.53 mmol) was put in a round-bottom flask flushed with argon. **X₆H₆** (510 mg, 0.524 mmol) and CH₂Cl₂ (5 mL) were added. The mixture was stirred for 30 min at room temperature. *t*-BuNCO (300 μL, 260 mg, 2.62 mmol) was added and the mixture was stirred for an additional 5 h. The mixture became homogenous after 1 h followed by the precipitation of the product. The white precipitate was filtered after the completion of the 5 h of stirring and washed twice with 1 mL of Et₂O and dried under vacuum affording **X₆H₂Bac₃K** as a white powder (602 mg, 0.460 mmol). Yield: 88%.

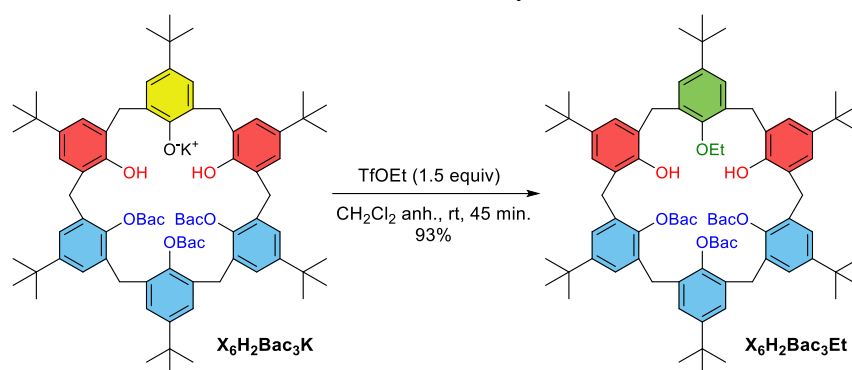
B) Procedure used for a 2 g scale

Freshly crushed KOH (127 mg, 2.26 mmol) was put in a round-bottom flask flushed with argon. **X₆H₆** (2.11 g, 2.17 mmol) and CH₂Cl₂ (20 mL) were added. The mixture was stirred for 30 min at room temperature. *t*-BuNCO (1.23 mL, 1.07 g, 10.8 mmol) was added and the mixture was stirred for an additional 5 h. The mixture became homogenous after 1 h followed by the precipitation of the product. The white precipitate was filtered after the completion of the 5 h of stirring and washed twice with 2 mL of Et₂O and dried at room condition overnight (1.794 g). The recovered filtrate was concentrated under reduced pressure at room temperature to ~2 mL volume and filtered. The solid was washed twice with 2 mL of Et₂O and dried at room condition overnight (0.454 g). Both precipitates were combined to afford **X₆H₂Bac₃K** as a white powder (2.25 g, 1.72 mmol). Yield: 79%.

R_f (CH₂Cl₂) = 0.44. Mp = 218°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2963, 1725, 1701, 1482, 1179. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ (ppm) = 14.77 (s, 1H, OH), 14.22 (s, 1H, OH), 8.16 (s, 1H, NH), 7.84 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.50 (s, 1H, NH), 7.24 (s, 1H, NH), 7.20 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.12 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.04 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.98-7.01 (m, 2H, ArH), 6.92 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.90 (s, 2H, ArH), 6.58 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, ArH), 6.53 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, ArH), 4.07 (d, ²*J* = 15.6 Hz, 1H, CH₂), 3.98 (d, ²*J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂), 3.96 (d, ²*J* = 16.2 Hz, 1H, CH₂), 3.76 (d, ²*J* = 14.4 Hz, 1H, CH₂), 3.75 (d, ²*J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂), 3.68 (d, ²*J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂), 3.58 (d, ²*J* = 14.4 Hz, 1H, CH₂), 3.46 (d, ²*J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂), 3.18 (d, ²*J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂), 3.11 (d, ²*J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂), 3.07 (d, ²*J* = 15.6 Hz, 1H, CH₂), 2.96 (d, ²*J* = 16.2 Hz, 1H, CH₂), 1.43 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.42 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.30 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.25(2) (m, 18H, Ar-*t*Bu), 1.24(6) (s, 9H, N-*t*Bu), 1.23 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.19 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.13 (s, 9H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ (ppm) = 157.74, 153.76, 153.44, 153.28, 152.89, 152.83, 146.72, 146.30, 145.97, 145.69, 144.95, 143.81, 138.55, 138.01, 135.76, 135.53, 134.97, 134.22, 132.92, 131.99, 131.72, 127.87, 127.68, 127.10, 126.58, 125.85, 125.71, 125.55, 125.44, 124.74, 124.63, 124.46, 123.91, 123.19, 122.52, 49.82, 49.74, 49.53, 35.77, 35.72, 34.07, 33.91, 33.89, 33.44, 33.25, 32.33, 31.85, 31.73, 31.68, 31.51, 31.25, 28.69, 28.45, 28.31, 26.22. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₈₁H₁₁₁N₃O₉K [M+H]⁺: 1308.7952; found: 1308.7936.

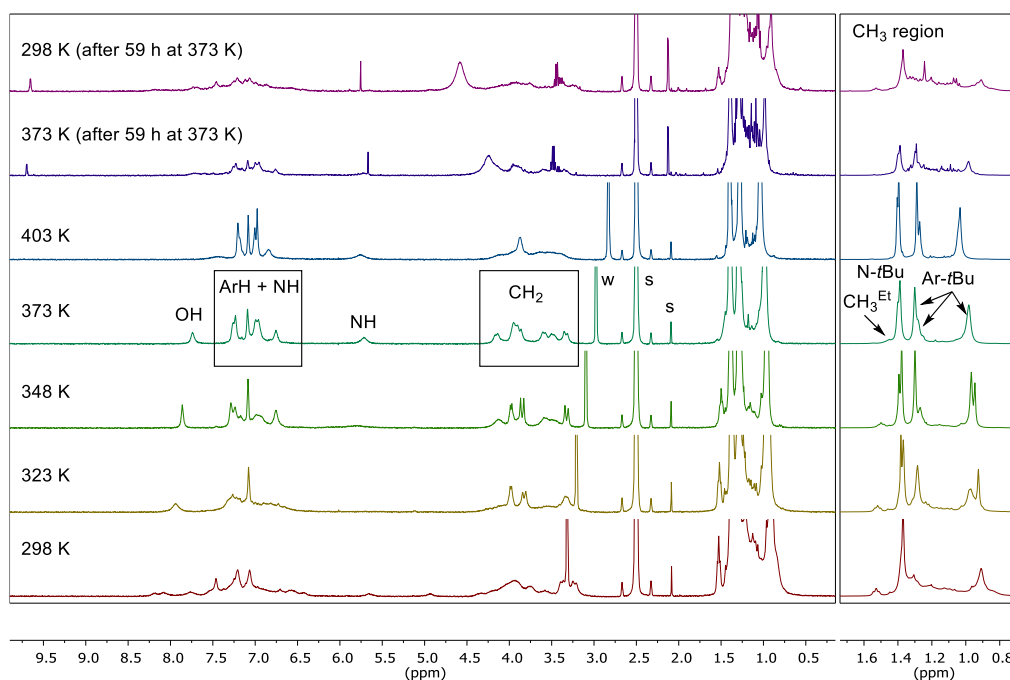


Structure and assigned 1H NMR spectrum of $X_6H_2Bac_3K$ **3** (600 MHz, $DMSO-d_6$, 298 K). s: residual solvent. w: residual water. "H ax" and "H eq" refer respectively to the axial and equatorial hydrogen atoms of the methylene bridges.

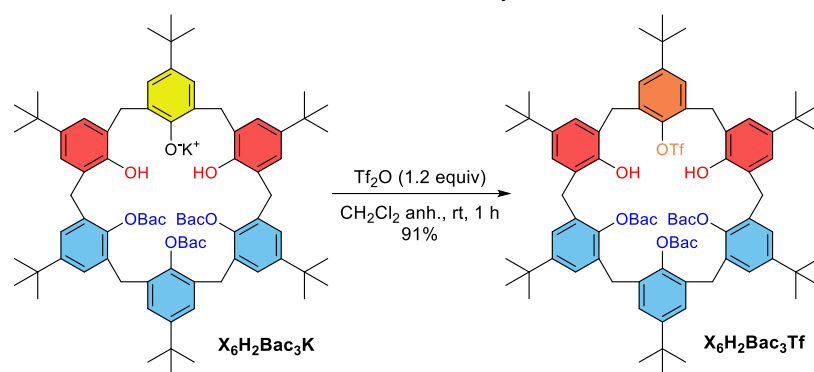
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-ethyl $X_6H_2Bac_3Et$ 

TfOEt (195 μL , 268 mg, 1.50 mmol) was added to a stirred suspension of $X_6H_2Bac_3K$ (1.31 g, 1.00 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (25 mL) under inert atmosphere at room temperature. After 1 h, the mixture was extracted with 20 mL of water and the organic layer was concentrated under vacuum. The resulting solid was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /acetone (99:1, v/v)] affording $X_6H_2Bac_3Et$ as a white solid (1.21 g, 0.932 mmol). Yield: 93%.

R_f [CH_2Cl_2 /acetone (99:1, v/v)] = 0.63. Mp = 185°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2961, 1747, 1480, 1455, 1174. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 373 K): δ (ppm) = 7.74 (br(s), 2H, OH), 7.26 (s, 2H, ArH), 7.23 (s, 2H, ArH), 6.92-7.12 (m, 7H, ArH + NH), 6.76 (s, 2H, ArH), 5.71 (br(s), 2H, NH), 4.15 (br(d), $^2J = 10.0$ Hz, 2H, ArCH_2), 3.80-4.02 (m, 6H, $\text{ArCH}_2 + \text{OCH}_2$), 3.59 (br(d), $^2J = 10.8$ Hz, 2H, ArCH_2), 3.48 (br(d), $^2J = 10.8$ Hz, 2H, ArCH_2), 3.33 (br(d), $^2J = 15.0$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.37-1.47 (m, 30H, $\text{CH}_3^{\text{Et}} + \text{N-}t\text{Bu}$), 1.30 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.28 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 0.94-1.07 (m, 27H, Ar-*t*Bu). Thermal degradation of $X_6H_2Bac_3Et$ was observed at 373 K, preventing ^{13}C NMR analysis. HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{83}\text{H}_{115}\text{N}_3\text{O}_9\text{K}$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 1336.8265; found: 1336.8264.

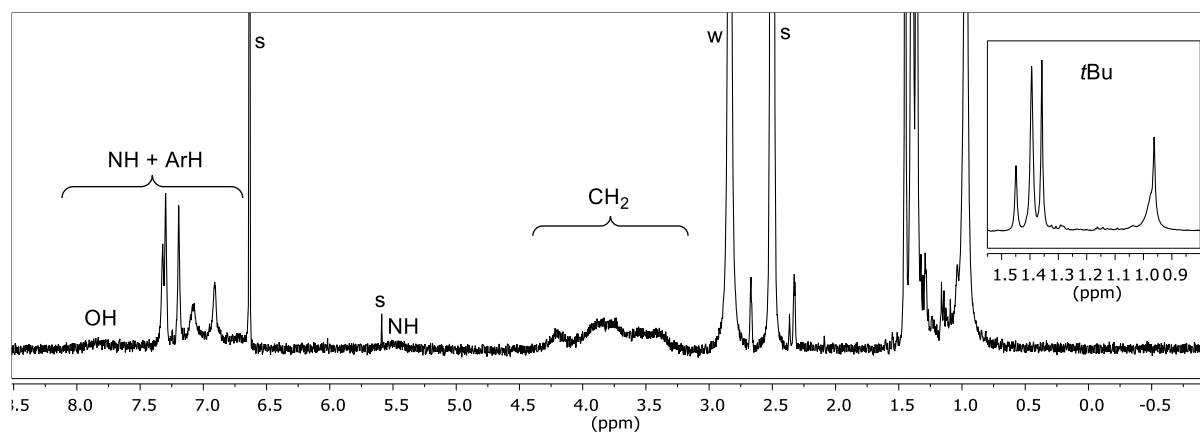


VT ^1H NMR spectra of $X_6H_2Bac_3Et$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). The sample underwent slow thermal degradation as shown by the two spectra recorded after 59 h at high temperature. The spectrum recorded at 373 K has been assigned based on integration, chemical shifts and 2D NMR spectra but some correlations could have been misinterpreted due to the thermal degradation of the sample. s: residual solvents, w: residual water. No degradation was observed after 1 h at high temperature.

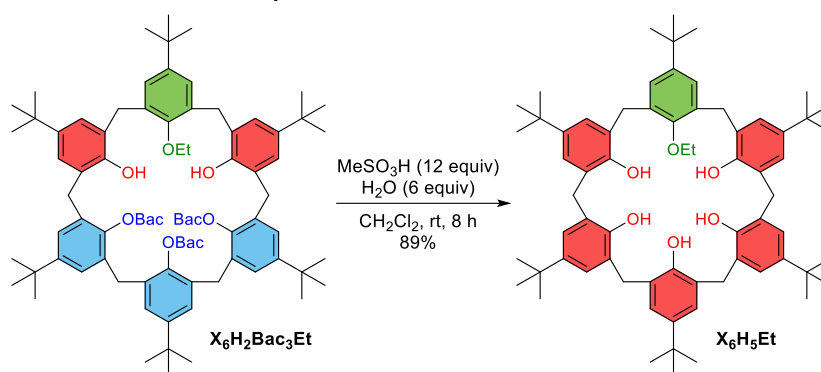
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-triflyl **X₆H₂Bac₃Tf**

Tf₂O (41 μL, 69 mg, 0.24 mmol) was added to a stirred suspension of **X₆H₂Bac₃K** (262 mg, 0.200 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) under inert atmosphere at room temperature. After 1 h, the mixture was extracted twice with 10 mL of water. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum affording **X₆H₂Bac₃Tf** as a white solid (255 mg, 0.182 mmol). Yield: 91%.

R_f (CH₂Cl₂) = 0.62. Mp = 195°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2966, 1748, 1481, 1456, 1211, 1174, 874. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/(CDCl₂)₂, 5:1, v/v, 403 K): δ (ppm) = 7.84 (br(s), 2H, OH), 7.32 (s, 2H, ArH), 7.30 (s, 2H, ArH), 7.19 (s, 2H, ArH), 6.61-7.13 (m, 7H, ArH + NH), 5.50 (br(s), 2H, NH), 3.20-4.37 (m, 12H, CH₂), 1.45 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.38-1.41 (m, 27H, Ar-*t*Bu + N-*t*Bu), 1.36 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 0.94-1.00 (m, 27H, Ar-*t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆/(CDCl₂)₂, 5:1, v/v, 403 K): δ (ppm) = 145.80, 126.37, 121.49, 49.65, 49.54, 33.33, 33.23, 33.03, 32.90, 30.65, 30.57, 30.33, 30.12, 28.12, 27.91. Signal broadening, and low solubility prevented the observation of all the expected ¹³C signals. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₈₂H₁₁₀F₃N₃O₁₁Na [M+Na]⁺: 1424.7705; found: 1424.7705.



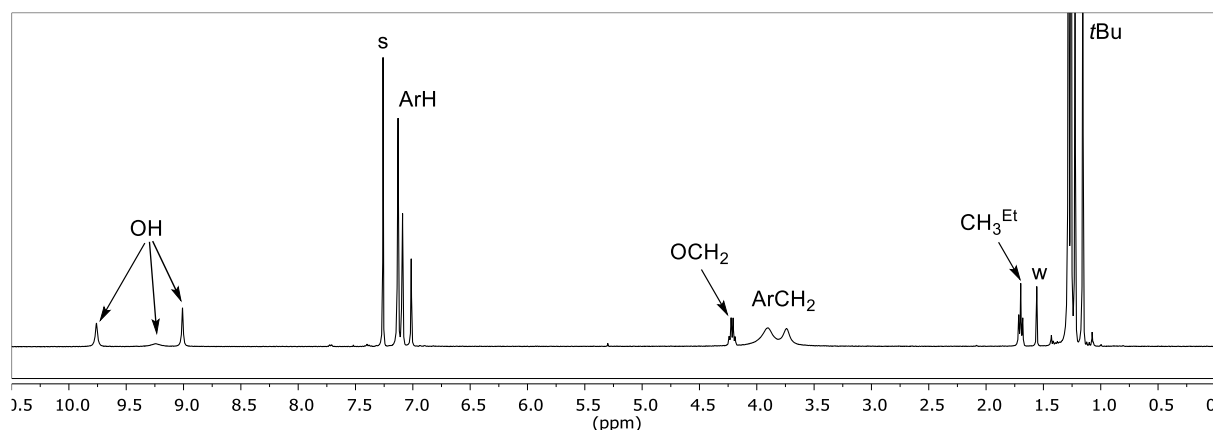
Assigned ¹H NMR spectrum of **X₆H₂Bac₃Tf** (400 MHz, DMSO-*d*₆/(CDCl₂)₂, 5:1, 403 K). s: residual solvents, w: residual water.

p-*t*Bu-calix[6]arene-mono-ethyl **X₆H₅Et**

Water (11 μ L, 11 mg, 0.61 mmol) and methanesulfonic acid (78 μ L, 115 mg, 1.20 mmol) were added to a solution of **X₆H₂Bac₃Et** (130 mg, 0.100 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL). The mixture was stirred for 8 h at room temperature. The mixture was then extracted with water (5 \times 2 mL) and the organic layer was concentrated under vacuum. The resulting solid was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2) affording **X₆H₅Et** as a white solid (89 mg, 0.089 mmol). Yield: 89%.

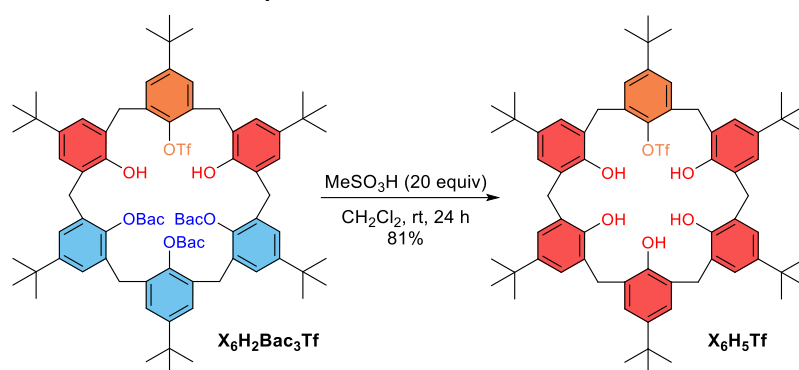
Spectral data are in accordance with the literature.⁹⁹

R_f (CH_2Cl_2) = 0.83. Mp = 170°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2958, 1485, 1203. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298K): δ (ppm) = 9.76 (s, 2H, OH), 9.24 (br s, 1H, OH), 9.01 (s, 2H, OH), 7.12-7.15 (m, 6H, ArH), 7.07-7.11 (m, 4H, ArH), 7.01 (s, 2H, ArH), 4.22 (q, 3J = 6.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.65-4.05 (m, 12H, Ar- CH_2), 1.70 (t, 3J = 7.0 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.28 (s, 18H, *t*Bu), 1.26 (s, 18H, *t*Bu), 1.22 (s, 9H, *t*Bu), 1.16 (s, 9H, *t*Bu). HRMS (ESI⁻): m/z calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{87}\text{O}_6$ [M-H]⁻: 999.6508; found: 999.6520.



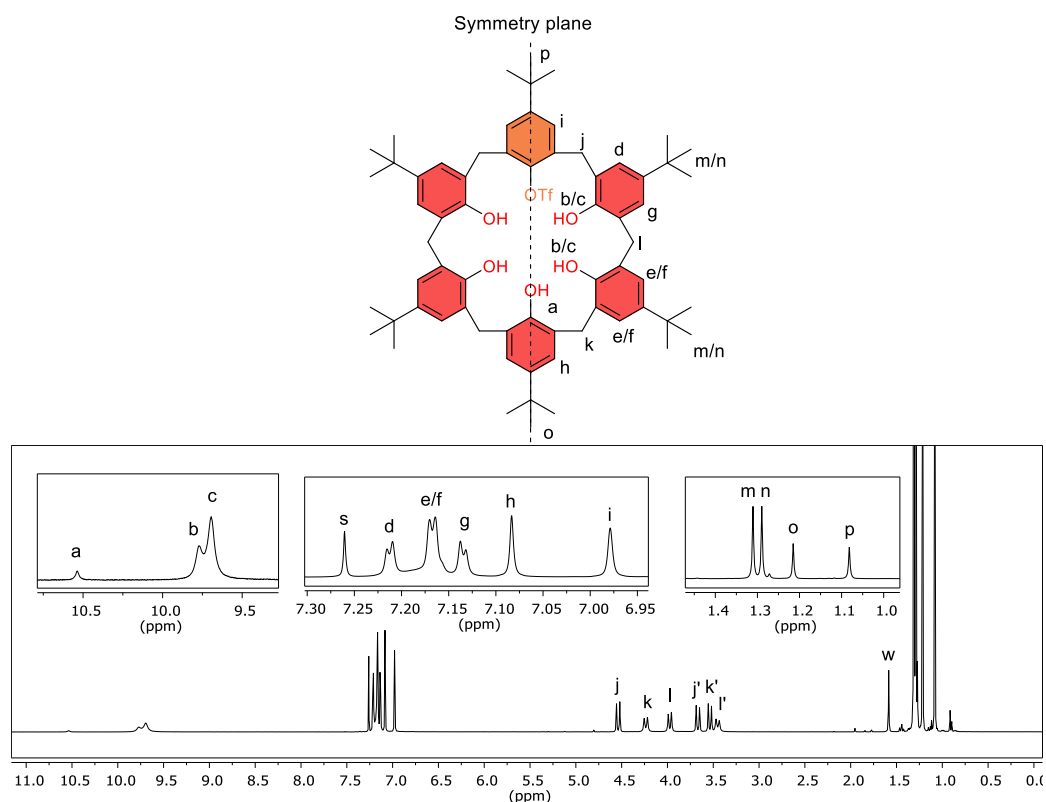
Structure and ^1H NMR spectrum of **X₆H₅Et 6** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvent, w: residual water.

⁹⁹ A. Semwal, A. Bhattacharya, S. K. Nayak, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5287-5290.

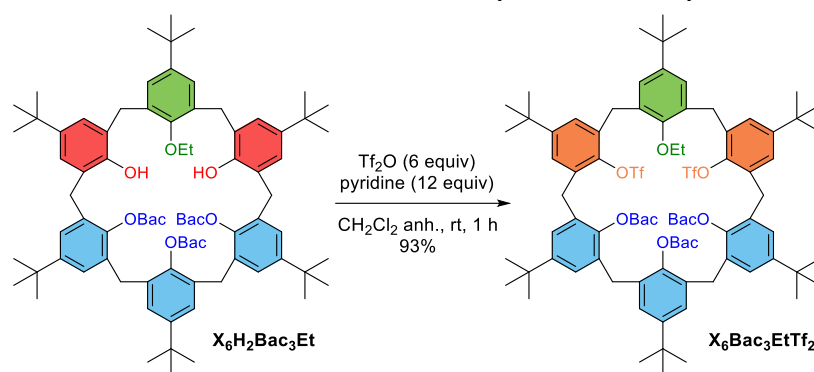
p-*t*Bu-calix[6]arene-mono-triflyl X_6H_5Tf 

Methanesulfonic acid (130 μ L, 192 mg, 2.00 mmol) was added to a solution of $X_6H_2Bac_3Tf$ (140 mg, 0.100 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). The mixture was stirred for 24 h at room temperature. The mixture was then extracted with water (5 \times 2 mL) and the organic layer was concentrated under vacuum. The resulting solid was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /cyclohexane (1:1, v/v)] affording X_6H_5Tf as a white solid (90 mg, 0.081 mmol). Yield: 81%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.81. Mp = 195 $^\circ$ C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2956, 1486, 1208, 872. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) = 10.54 (s, 1H, OH), 9.77 (s, 2H, OH), 9.70 (s, 2H, OH), 7.21 (d, 4J = 2.3 Hz, 2H, ArH), 7.15–7.17 (m, 4H, ArH), 7.13 (d, 4J = 2.3 Hz, 2H, ArH), 7.08 (s, 2H, ArH), 6.98 (s, 2H, ArH), 4.54 (d, 2J = 14.4 Hz, 2H, CH_2), 4.24 (d, 2J = 14.0 Hz, 2H, CH_2), 3.97 (d, 2J = 13.9 Hz, 2H, CH_2), 3.67 (d, 2J = 14.5 Hz, 2H, CH_2), 3.54 (d, 2J = 13.9 Hz, 2H, CH_2), 3.45 (d, 2J = 13.9 Hz, 2H, CH_2), 1.31 (s, 18H, *t*Bu), 1.29 (s, 18H, *t*Bu), 1.22 (s, 9H, *t*Bu), 1.08 (s, 18H, *t*Bu). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) = 151.44, 148.19, 148.00, 146.28, 145.17, 144.69, 144.13, 141.78, 133.18, 130.02, 128.75, 127.69, 127.38, 126.91, 126.61, 126.26, 126.01, 34.54, 34.25, 34.15, 33.11, 33.04, 32.56, 31.72, 31.66, 31.53, 31.06. HRMS (ESI-): m/z calcd for $C_{67}H_{82}F_3O_8S$ [M-H] $^-$: 1103.5688; found: 1103.5676.

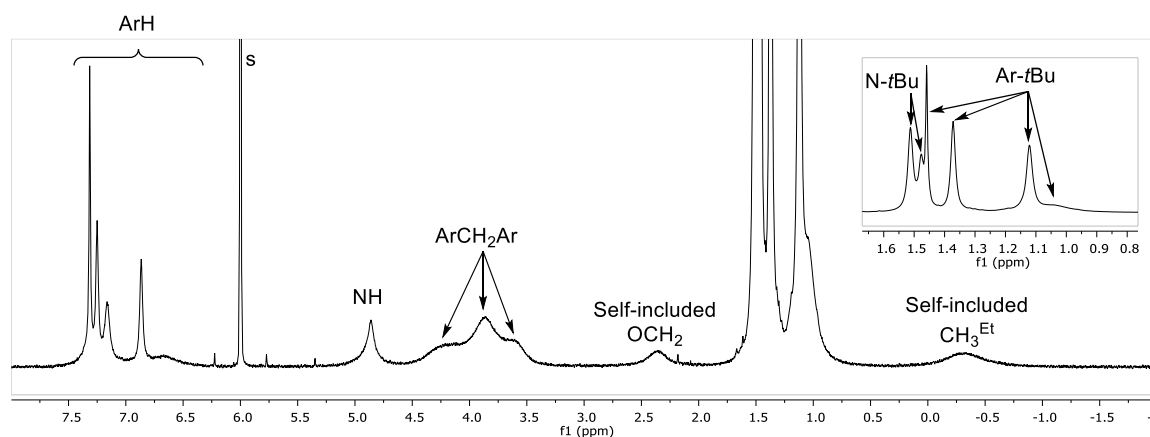


Structure and assigned 1H NMR spectrum of X_6H_5Tf (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K). s: residual solvent, w: residual water.

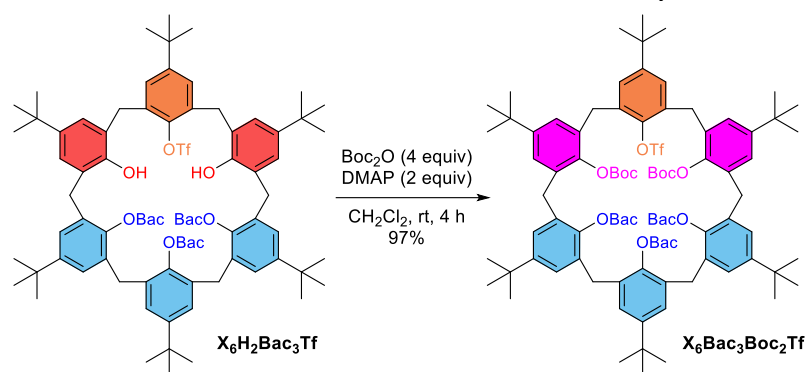
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-5-mono-ethyl-4,6-di-triflyl $X_6Bac_3EtTf_2$ 

Pyridine (580 μL , 568 mg, 7.18 mmol) and Tf_2O (606 μL , 1.02 g, 3.62 mmol) were added to a solution of $X_6H_2Bac_3Et$ (779 mg, 0.600 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (12 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and extracted with HCl_{aq} (1 M, 15 mL). The organic layer was concentrated under vacuum. The resulting solid was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2) affording $X_6Bac_3EtTf_2$ as a white solid (869 mg, 0.556 mmol). Yield: 93%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.54. Mp = 278°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2964, 1750, 1479, 1455, 1211, 1175, 864. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 403 K): δ (ppm) = 7.10-7.38 (m, 8H, ArH), 6.87 (s, 2H, ArH), 6.66 (br(s), 2H, ArH), 4.87 (s, 3H, NH), 4.23 (br(s), 4H, ArCH₂), 3.87 (br(s), 4H, ArCH₂), 3.61 (br(s), 4H, ArCH₂), 2.36 (br(s), 2H, OCH₂), 1.51 (s, 18H, N-*t*Bu), 1.48 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.46 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.37 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.12 (s, 18H, Ar-*t*Bu), 1.05 (br(s), 9H, Ar-*t*Bu), -0.31 (br(s), 3H, CH₃^{Et}). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 403 K) δ (ppm) = 152.18, 150.35, 148.00, 147.28, 146.41, 145.17, 143.60, 133.61, 132.96, 132.42, 130.75, 128.63, 126.15, 125.20, 120.24, 117.04, 50.71, 50.65, 34.09, 34.06, 33.92, 31.23, 30.80, 28.81, 28.73. Note: Signal broadening and signal overlapping prevented the observation of all the expected ^{13}C signals. HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{85}\text{H}_{114}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1562.7692; found: 1562.7720.

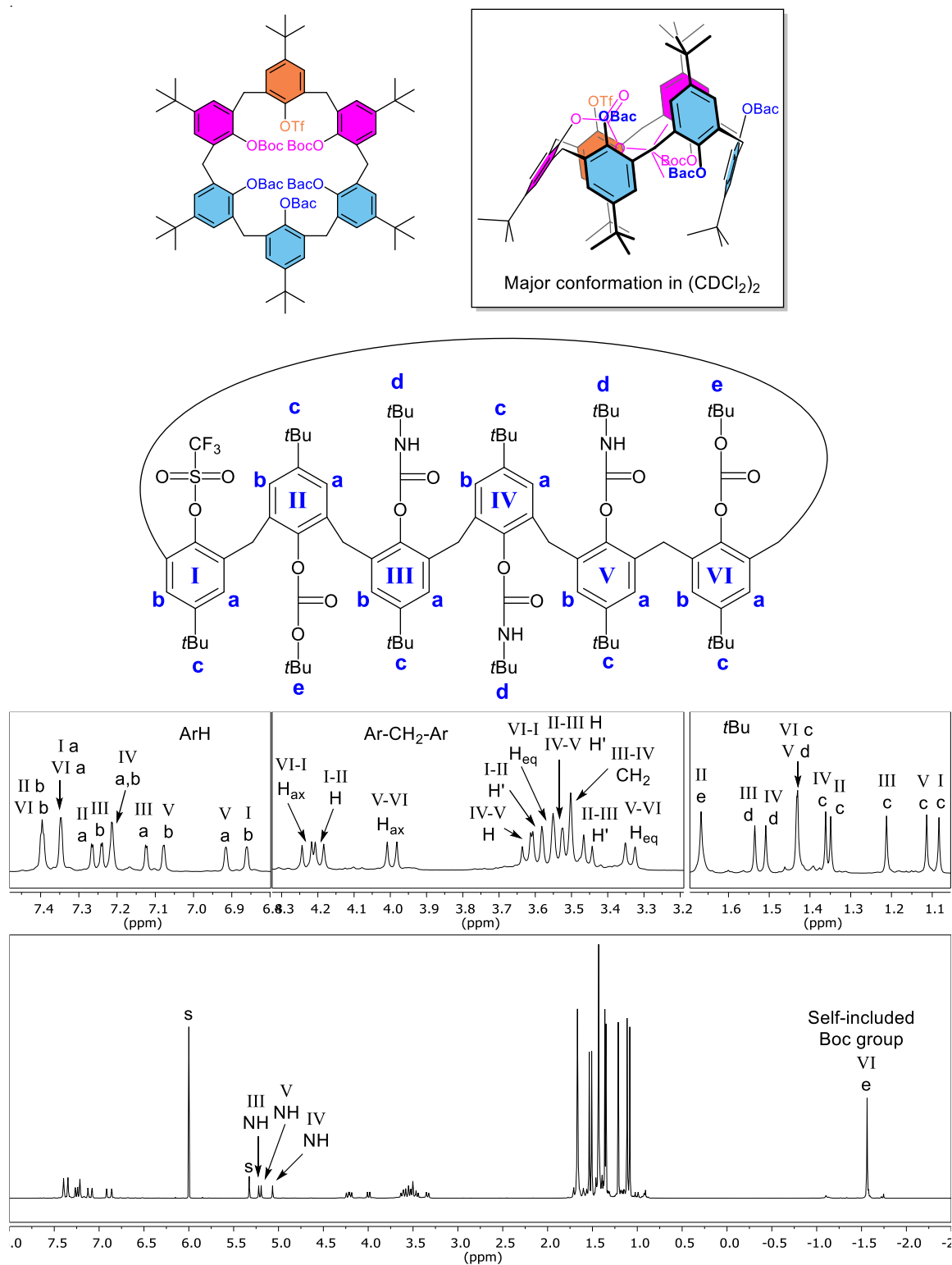


Assigned ^1H NMR spectrum of $X_6Bac_3EtTf_2$ (400 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 403 K). s: residual solvent.

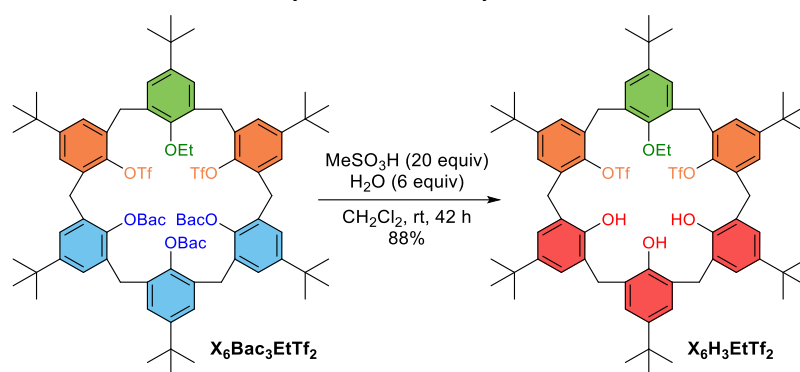
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-4,6-di-Boc-5-mono-triflyl **X₆Bac₃Boc₂Tf**

N,N-dimethylaminopyridine (25 mg, 0.20 mmol) and Boc_2O (92 μL , 87 mg, 0.40 mmol) were added to a solution of **X₆H₂Bac₃Tf** (140 mg, 0.100 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). The mixture was stirred for 4 h at room temperature. The mixture was then concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (CH_2Cl_2) affording **X₆Bac₃Boc₂Tf** as a white solid (156 mg, 0.0973 mmol). Yield: 97%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.49. Mp = 207–211 °C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2968, 1753, 1455, 1260, 1170, 1145. ^1H NMR (600 MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$, 298 K): δ (ppm) = 7.38–7.41 (m, 2H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.27 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (s, 2H, ArH), 7.12 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 6.92 (s, 1H, ArH), 6.86 (s, 1H, ArH), 5.22 (s, 1H, NH), 5.19 (s, 1H, NH), 5.07 (s, 1H, NH), 4.23 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, CH_2), 4.20 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2), 4.00 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.62 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.59 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.51–3.58 (m, 3H, CH_2), 3.50 (s, 2H, CH_2), 3.45 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.34 (d, $^2J = 16.1$ Hz, 1H, CH_2), 1.67 (s, 9H, O-*t*Bu), 1.54 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.51 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.42–1.44 (m, 18H, N-*t*Bu and Ar-*t*Bu), 1.36 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.35 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.21 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.11 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.08 (s, 9H, Ar-*t*Bu), -1.56 (s, 9H, O-*t*Buⁱⁿ). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, $(\text{CDCl}_3)_2$, 298 K) δ (ppm) = 151.97, 151.66, 151.53, 150.15, 149.13, 148.06, 147.52, 147.40, 147.28, 146.70, 146.64, 146.35, 145.72, 145.23, 142.81, 131.97, 131.88, 131.68, 131.64, 131.42, 131.21, 130.65, 130.52, 129.96, 128.97, 128.89, 128.26, 128.18, 128.08, 128.03, 128.02, 127.88, 127.26, 126.43, 126.16, 123.88, 118.45 (q, $^1J = 318$ Hz, CF_3), 83.80, 82.99, 51.25, 51.15, 50.90, 35.86, 35.38, 34.73, 34.23, 34.17, 34.13, 34.04, 34.03, 33.94, 31.61, 31.50, 31.44, 31.39, 31.28, 31.00, 28.98, 28.81, 28.64, 27.75, 27.63, 27.01, 22.96. HRMS: not detected. MS (ESI⁺): 1624.88 ($\text{C}_{92}\text{H}_{126}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{15}\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺).

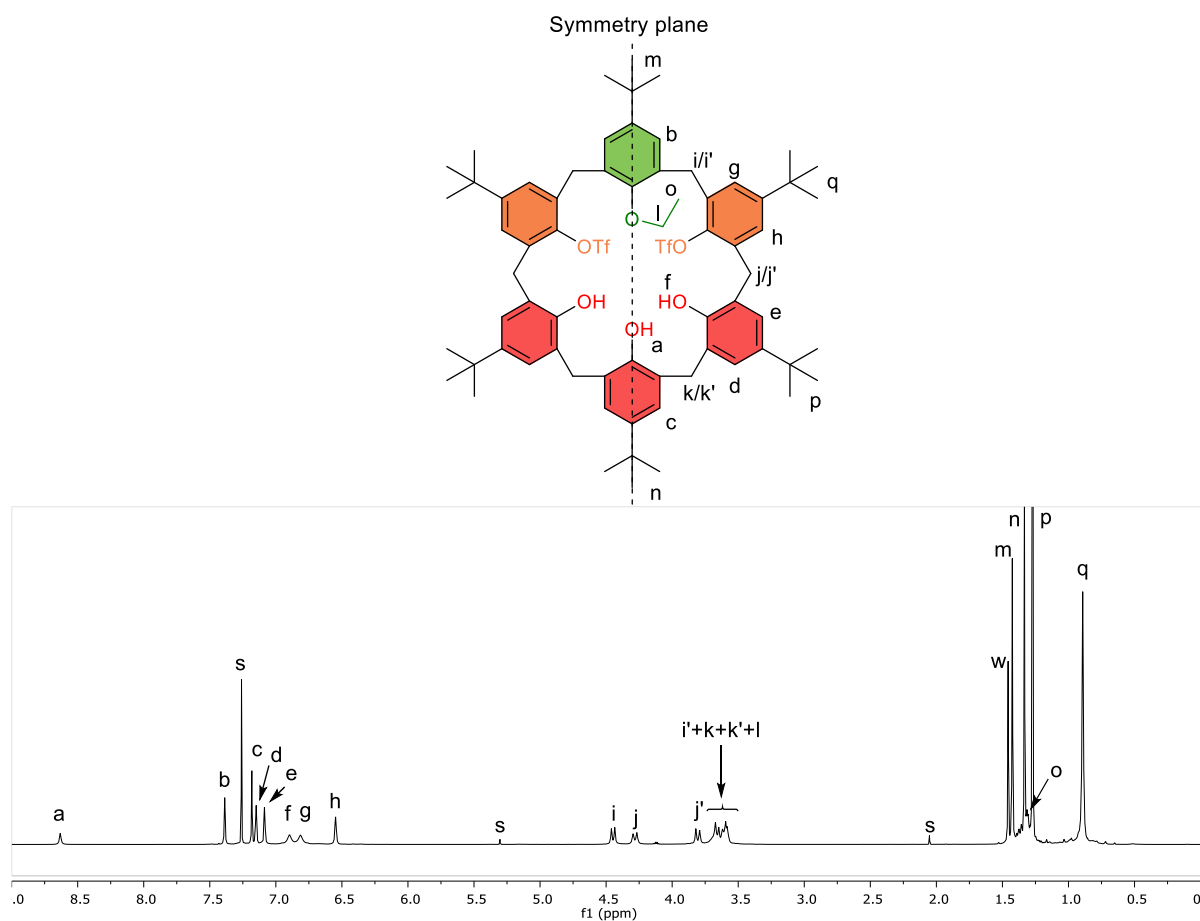


Top: structure and major conformation adopted by $\text{X}_6\text{Bac}_3\text{Boc}_2\text{Tf}$ in $(\text{CDCl}_2)_2$. Bottom: Assigned ^1H NMR spectrum of $\text{X}_6\text{Bac}_3\text{Boc}_2\text{Tf}$ (600 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K). s: residual solvents. Small peaks belong to minor conformers as shown by 2D ROESY spectra.

p-*t*Bu-calix[6]arene-2-mono-ethyl-1,3-di-triflyl **X₆H₃EtTf₂**

Water (54 μ L, 54 mg, 3.0 mmol) and methanesulfonic acid (649 μ L, 961 mg, 10.0 mmol) were added to a solution of **X₆Bac₃EtTf₂** (782 mg, 0.500 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). The mixture was stirred for 42 h at room temperature. The mixture was then extracted with water (5 \times 5 mL) and the organic layer was concentrated under vacuum. The resulting solid was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂) affording **X₆H₃EtTf₂** as a white solid (558 mg, 0.441 mmol). Yield: 88%.

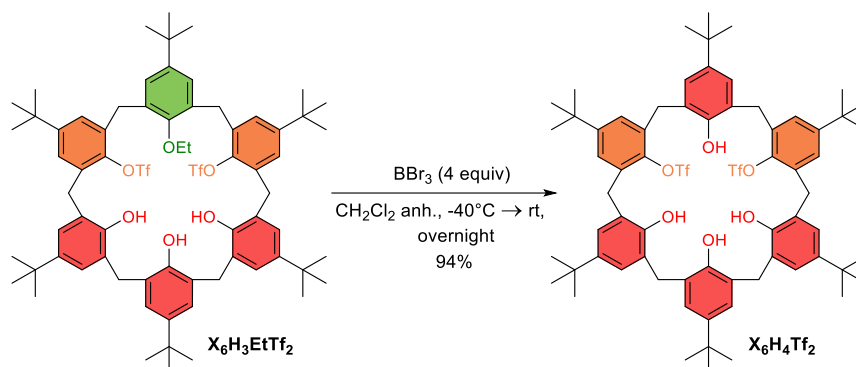
R_f (CH₂Cl₂) = 0.87. Mp = 163-167°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2966, 1211, 867. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 283 K): δ (ppm) = 8.63 (s, 1H, OH), 7.39 (s, 2H, ArH), 7.18 (s, 2H, ArH), 7.15 (s, 2H, ArH), 7.09 (s, 2H, ArH), 6.90 (br s, 2H, OH), 6.81 (br s, 2H, ArH), 6.55 (s, 2H, ArH), 4.45 (d, ² J = 15.2 Hz, 2H, ArCH₂), 4.28 (d, ² J = 17.2 Hz, 2H, ArCH₂), 3.81 (d, ² J = 17.1 Hz, 2H, ArCH₂), 3.55-3.72 (m, 8H, ArCH₂ and OCH₂), 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 1.33 (s, 9H, *t*Bu), 1.31 (br, 3H, CH₃^{Et}), 1.27 (s, 18H, *t*Bu), 0.89 (s, 18H, *t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃, 283 K) δ (ppm) = 152.78, 150.91, 148.57, 148.48, 147.48, 143.96, 143.60, 142.53, 133.52, 132.97, 132.81, 128.54, 127.72, 126.74, 126.62, 126.26, 125.32, 124.77, 124.05, 118.72 (q, ¹ J = 318 Hz, CF₃), 69.25, 34.53, 34.50, 34.17, 32.56, 32.29, 31.76, 31.71, 31.64, 31.34, 31.01, 15.41. HRMS (ESI⁻): m/z calcd for C₇₀H₈₅F₆O₁₀S₂ [M-H]⁻: 1263.5494; found: 1263.5543.



Structure and assigned 1H NMR spectrum of $X_6H_3EtTf_2$ (600 MHz, $CDCl_3$, 283 K). s: residual solvent, w: residual water.

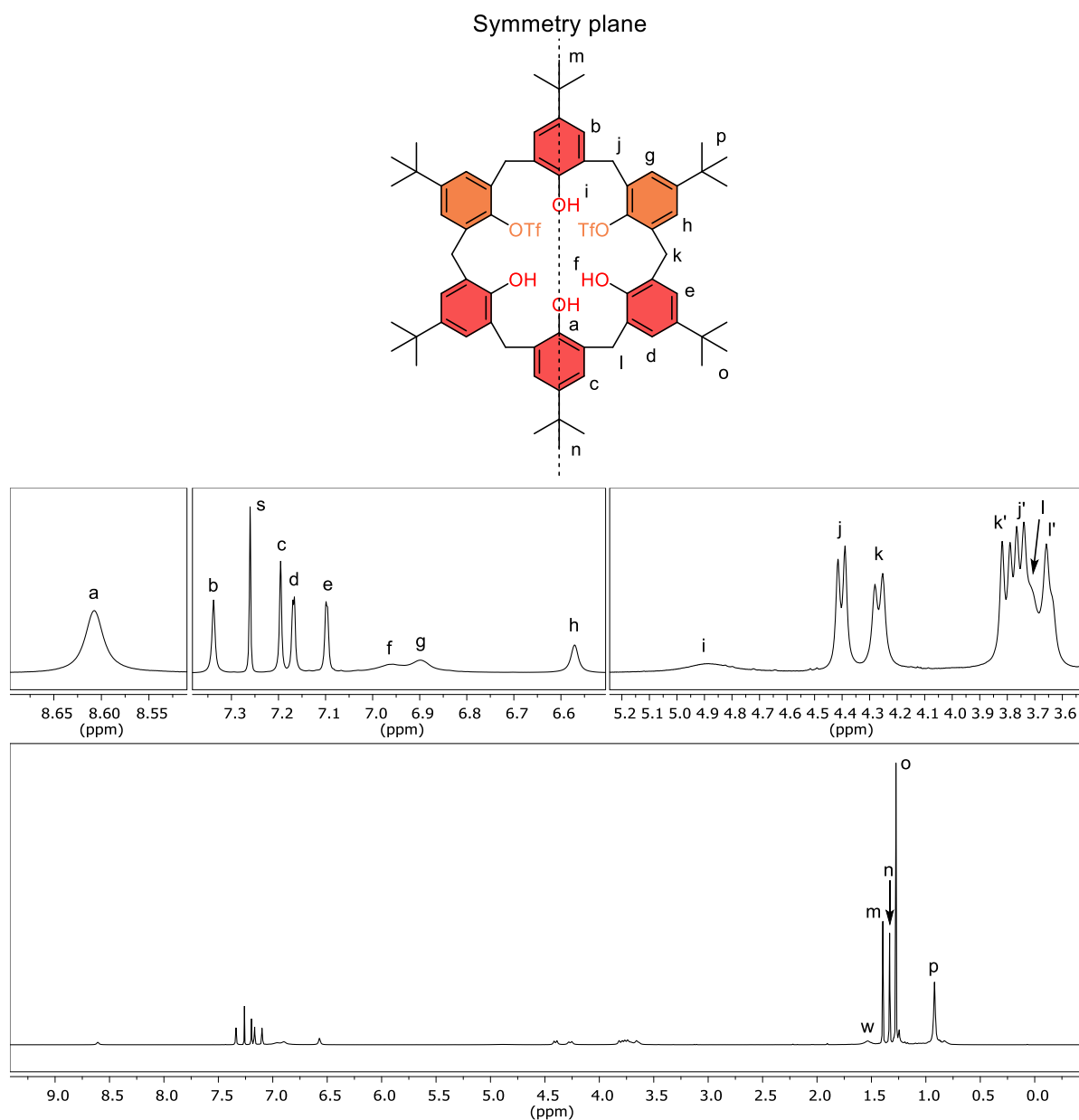
***p*-tBu-calix[6]arene-1,3-di-triflyl $X_6H_4Tf_2$**

Synthesis done by Volodymyr Malytskyi (Université libre de Bruxelles).



At -40°C , boron tribromide (1 M in CH_2Cl_2 , 63 μL , 0.063 mmol) was added to a solution of $X_6H_3EtTf_2$ (20 mg, 0.016 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) under inert atmosphere. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and was then stirred overnight. The mixture was diluted with dichloromethane (5 mL) and extracted with water (2×5 mL). The organic layer was collected and evaporated under reduced pressure. The resulting solid was purified by flash chromatography [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (1:1, v/v)] affording $X_6H_4Tf_2$ as a white solid (19 mg, 0.015 mmol). Yield: 94%.

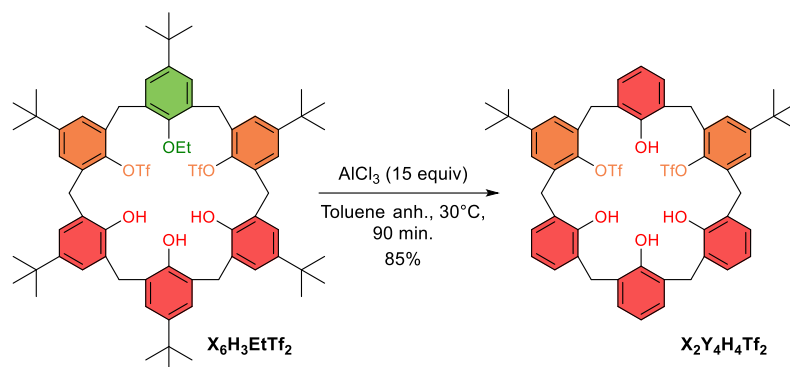
R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (1:1, v/v)] = 0.36. Mp = $150\text{--}154^\circ\text{C}$. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2960, 1211, 869. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 273 K): δ (ppm) = 8.61 (br(s), 1H, OH), 7.34 (s, 2H, ArH), 7.20 (s, 2H, ArH), 7.17 (d, 4J = 2.0 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, 4J = 1.6 Hz, 2H, ArH), 6.96 (br(s), 2H, OH), 6.90 (br(s), 2H, ArH), 6.57 (s, 2H, ArH), 4.89 (br(s), 1H, OH), 4.40 (d, 2J = 15.6 Hz, 2H, CH_2), 4.27 (d, 2J = 17.0 Hz, 2H, CH_2), 3.69–3.83 (m, 6H, CH_2), 3.66 (br(s), 2H, CH_2), 1.40 (s, 9H, tBu), 1.33 (s, 9H, tBu), 1.27 (s, 18H, tBu), 0.92 (s, 18H, tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3 , 273 K) δ (ppm) = 151.26, 149.49, 148.46, 144.32, 144.02, 143.70, 142.63, 132.85, 132.68, 127.85, 127.77, 126.81, 126.61, 126.40, 125.75, 124.93, 123.78, 118.67 (q, 1J = 320 Hz, CF_3), 34.49, 34.31, 34.18, 34.17, 32.55, 32.35, 31.74, 31.72, 31.62, 31.03. HRMS (ESI $^-$): m/z calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{81}\text{F}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$ [M-H] $^-$: 1235.5181; found: 1235.5215.



Structure and assigned ^1H NMR spectrum of $\text{X}_6\text{H}_4\text{Tf}_2$ (600 MHz, CDCl_3 , 273 K). s: residual solvent, w: residual water.

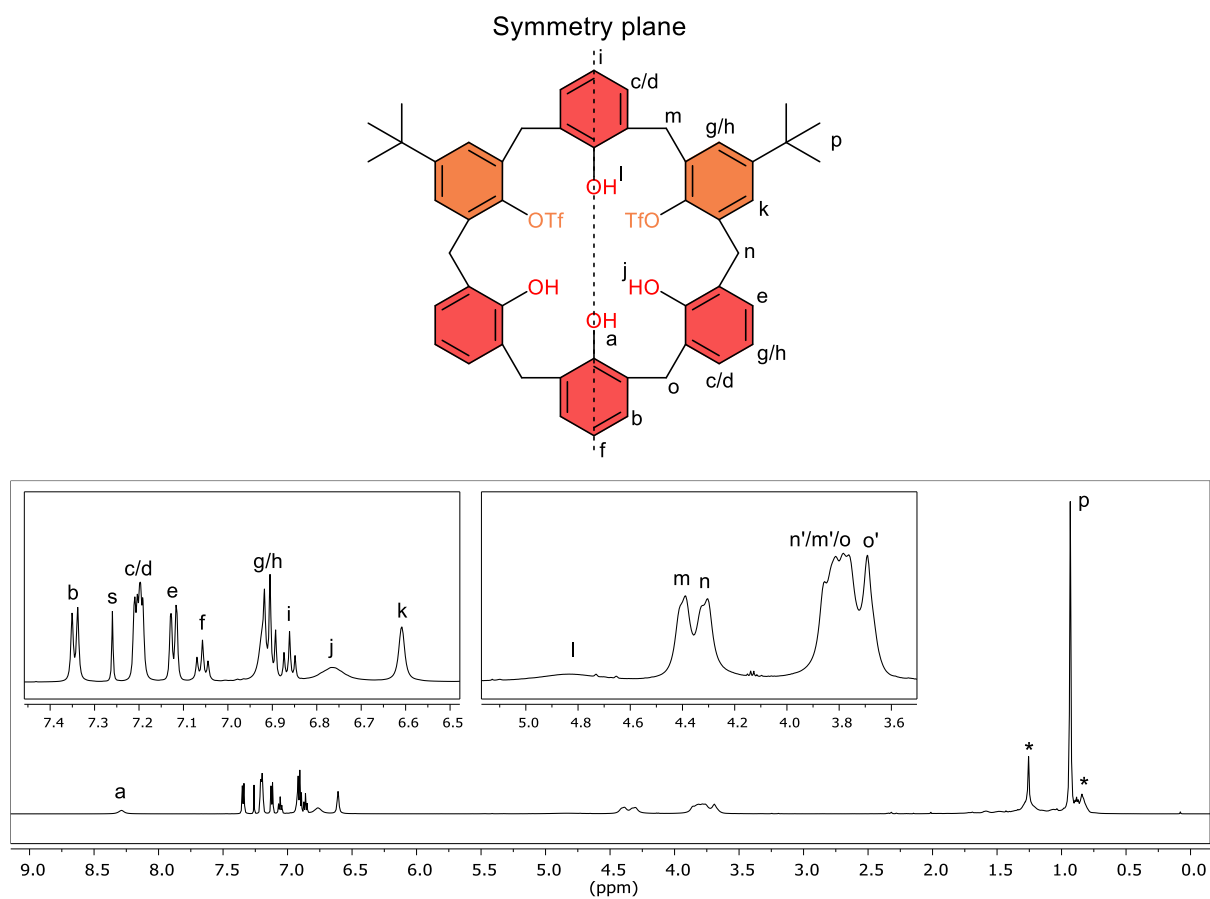
1,3-di-(*p*-*t*Bu)-calix[6]arene-1,3-di-triflyl **X₂Y₄H₄Tf₂**

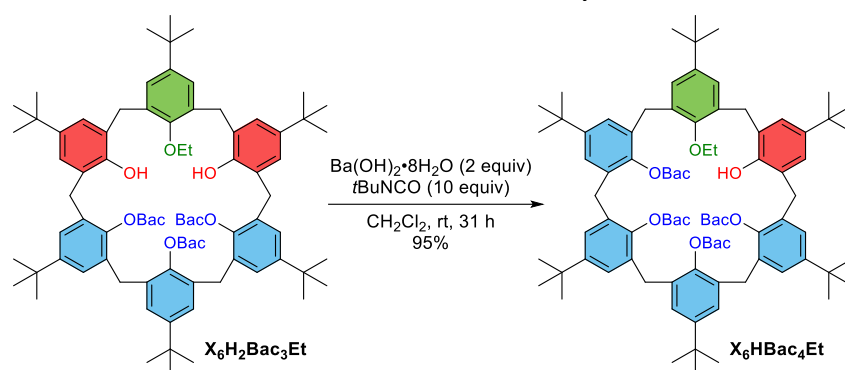
Synthesis done by Volodymyr Malytskyi (Université libre de Bruxelles).



Anhydrous aluminum chloride (79 mg, 0.59 mmol) was added to a solution of **X₆H₃EtTf₂** (50 mg, 0.040 mmol) in anhydrous toluene (2 mL). The mixture was intensively stirred for 90 minutes at 30°C and the reaction was monitored by ESI-MS until complete consumption of starting material and intermediate products. The mixture was diluted with dichloromethane (5 mL) and extracted once with HCl_{aq.} (1 M, 6 mL) and once with water (6 mL). The organic layer was collected and evaporated under reduced pressure. The resulting solid was purified by flash chromatography [CH₂Cl₂/cyclohexane (3:7, v/v)] affording **X₂Y₄H₄Tf₂** as a light-yellow solid (34 mg, 0.034 mmol). Yield: 85%.

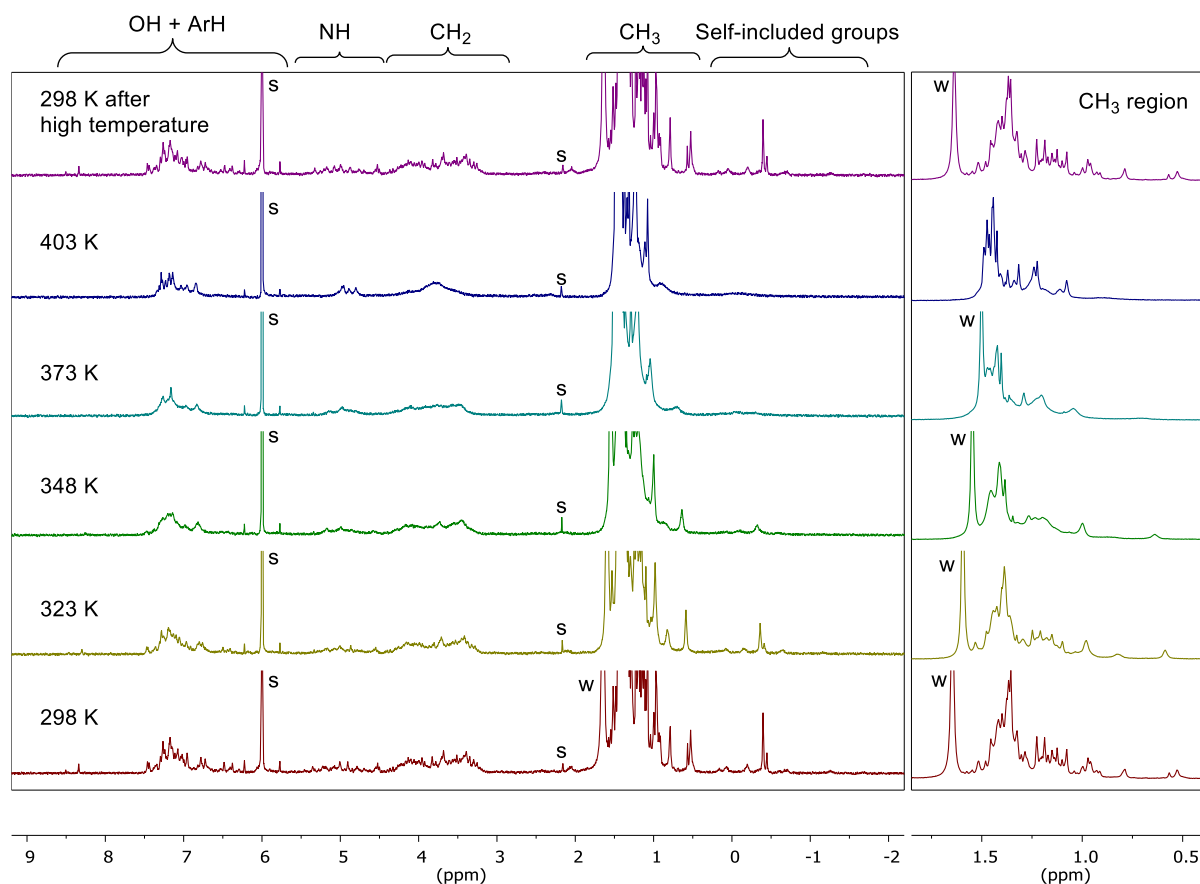
R_f [CH₂Cl₂/cyclohexane (1:1, v/v)] = 0.20. Mp = 106-110°C. IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2952, 1214, 1136, 869, 754. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 273 K): δ (ppm) = 8.29 (br(s), 1H, OH), 7.34 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.18-7.22 (m, 4 H, ArH), 7.12 (d, ³J = 6.8 Hz, 2H, ArH), 7.06 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.88-6.94 (m, 4H, ArH), 6.86 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.77 (br(s), 2H, OH), 6.61 (s, 2H, ArH), 4.83 (br(s), 1H, OH), 4.39 (s, 2H, CH₂), 4.3 (s, 2H, CH₂), 3.73-3.88 (m, 6H, CH₂), 3.69 (s, 2H, CH₂), 0.93 (s, 18H, *t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃, 273 K) δ (ppm) = 151.88, 151.50, 150.77, 150.73, 142.54, 132.70, 132.49, 130.98, 130.67, 130.35, 129.56, 127.05, 126.76, 125.71, 124.84, 124.54, 121.56, 121.16, 118.67 (q, ¹J = 318 Hz, CF₃), 34.51, 32.22, 31.51, 31.05. HRMS (ESI+): m/z calcd for C₅₂H₅₄F₆NO₁₀S₂ [M+NH₄]⁺: 1030.3088; found: 1030.3079.



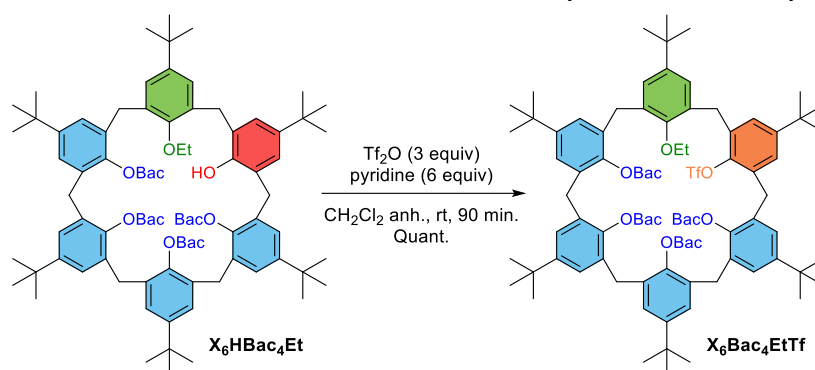
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3,4-tetra-Bac-5-mono-ethyl **X₆HBac₄Et**

Crushed $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (126 mg, 0.399 mmol) was added to a solution of **X₆H₂Bac₃Et** (260 mg, 0.200 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (229 μL , 199 mg, 2.01 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 31 h. The mixture was washed by $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (0.1 M, 10 mL). The organic layer was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (98:2, v/v)], affording **X₆HBac₄Et** as a white solid (267 mg, 0.191 mmol). Yield: 95%.

R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (98:2, v/v)] = 0.60. Mp = 208–212°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2965, 1747, 1479, 1455, 1173. This compound could not be characterized by NMR analysis due to the presence of multiple conformers in slow exchange rate on the chemical shift time scale. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{88}\text{H}_{125}\text{N}_4\text{O}_{10}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 1397.9390; found: 1397.9327.

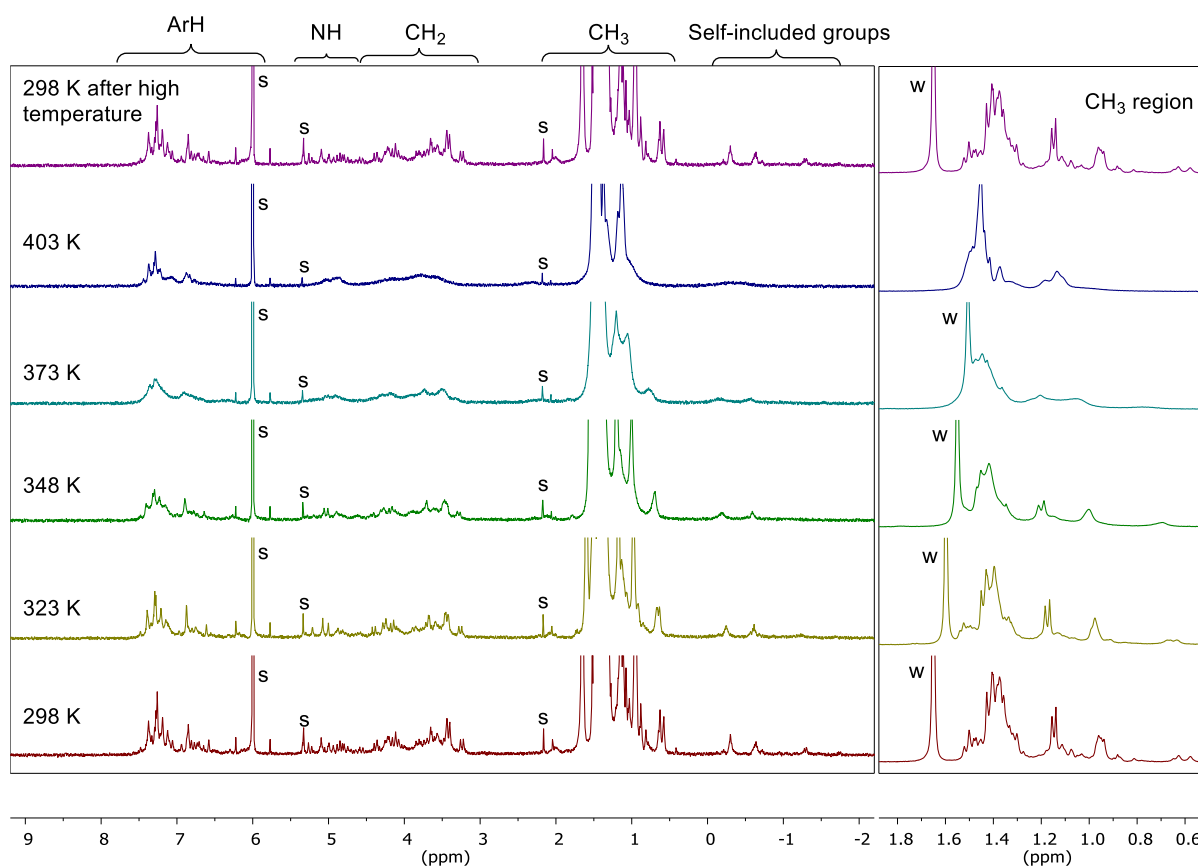


VT ^1H NMR spectra of **X₆H₄EtTf** (400 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$). Typical chemical shift regions for expected signals are displayed. s: residual solvents, w: residual water. No degradation was observed as depicted by spectra recorded before and after this VT experiment (bottom and top, respectively).

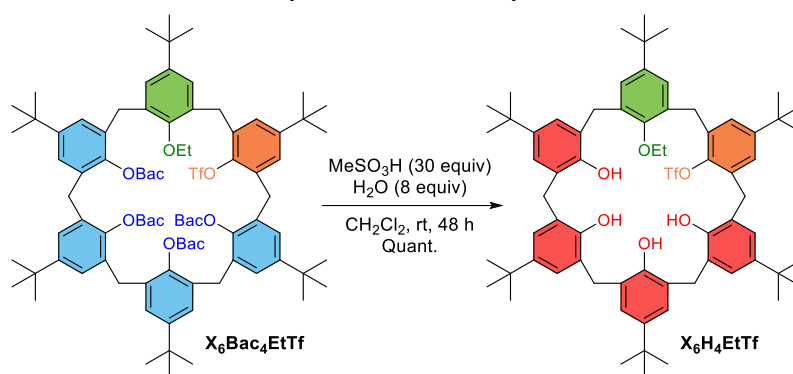
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3,4-tetra-Bac-5-mono-ethyl-6-mono-triflyl **X₆Bac₄EtTf**

Pyridine (73 μL , 72 mg, 0.91 mmol) and Tf_2O (76 μL , 127 mg, 0.45 mmol) were added to a solution of **X₆HBac₄Et** (210 mg, 0.150 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred for 90 min. at room temperature and extracted with HCl_{aq} . (1 M, 5 mL). The organic layer was concentrated under vacuum. The resulting solid was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /acetone (99:1, v/v)] affording **X₆Bac₄EtTf** as a white solid (230 mg, 0.150 mmol). Quantitative yield.

R_f [CH_2Cl_2 /acetone (99:1, v/v)] = 0.67. Mp = 211°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2963, 1748, 1455, 1173. This compound could not be characterized by NMR analysis due to the presence of multiple conformers in slow exchange rate on the chemical shift time scale. HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{89}\text{H}_{123}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{12}\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 1551.8703; found: 1551.8696.

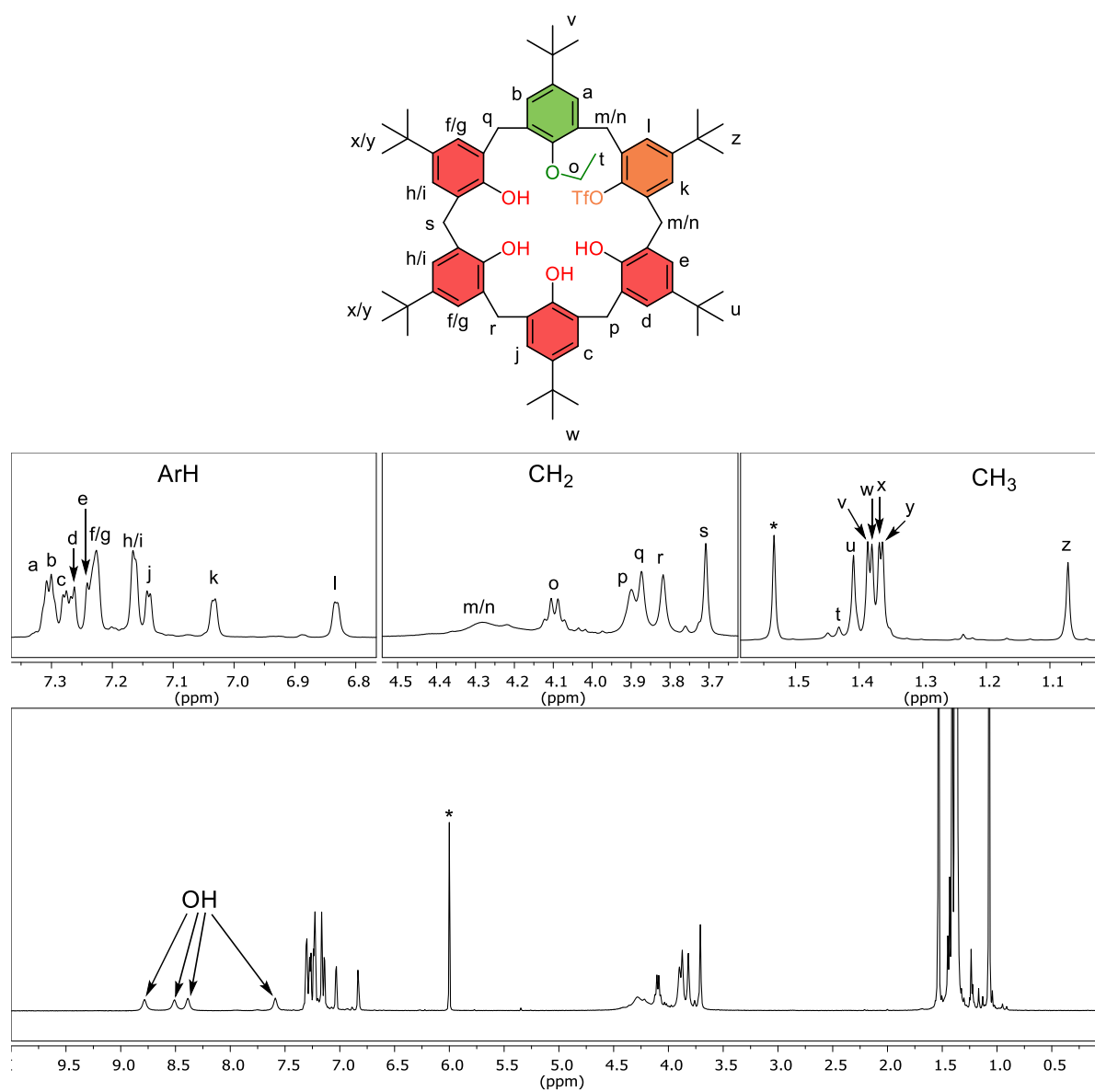


VT ^1H NMR spectra of **X₆Bac₄EtTf** (400 MHz, CDCl_2). Typical chemical shift regions for expected signals are displayed. s: residual solvents, w: residual water. No degradation was observed as depicted by spectra recorded before and after this VT experiment (bottom and top, respectively).

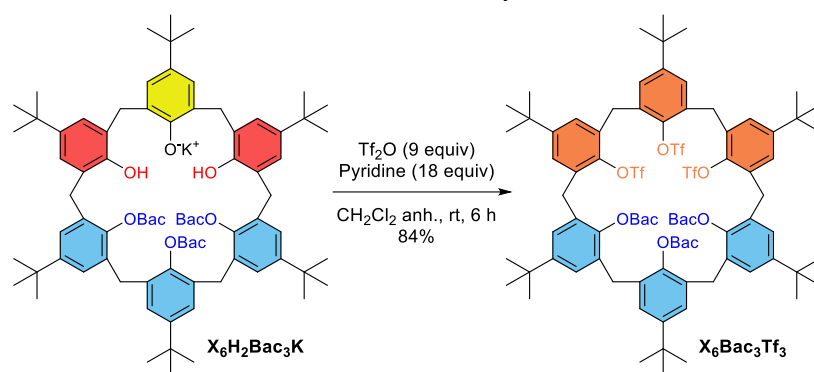
p-*t*Bu-calix[6]arene-1-mono-ethyl-2-mono-triflyl **X₆H₄EtTf**

Water (5.0 μ L, 5.0 mg, 0.28 mmol) and methanesulfonic acid (64 μ L, 95 mg, 0.99 mmol) were added to a solution of **X₆Bac₄EtTf** (50 mg, 0.033 mmol) in CH₂Cl₂ (500 μ L). The mixture was stirred for 48 h at room temperature. The mixture was then extracted with water (5 \times 1 mL) and the organic layer was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂) affording **X₆H₄EtTf** as a white solid (37 mg, 0.033 mmol). Quantitative yield.

R_f (CH₂Cl₂) = 0.77. Mp = 159 $^{\circ}$ C (decomp.). IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2963, 1485, 1210, 872. ¹H NMR (400 MHz, (CDCl₂)₂, 403 K): δ (ppm) = 8.78 (s, 1H, OH), 8.51 (s, 1H, OH), 8.39 (s, 1H, OH), 7.59 (s, 1H, OH), 7.29-7.32 (AB system, 2H, ArH), 7.28 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.27 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.21-7.25 (m, 5H, ArH), 7.14 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.03 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, ArH), 4.15-4.38 (m, 4H, ArCH₂), 4.10 (d, ³J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.90 (s, 2H, ArCH₂), 3.87 (s, 2H, ArCH₂), 3.82 (s, 2H, ArCH₂), 3.71 (s, 2H, ArCH₂), 1.43 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH₃^{Et}), 1.41 (s, 9H, *t*Bu), 1.39 (s, 9H, *t*Bu), 1.38 (s, 9H, *t*Bu), 1.37 (s, 9H, *t*Bu), 1.36 (s, 9H, *t*Bu), 1.07 (s, 9H, *t*Bu). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, (CDCl₂)₂, 403 K) δ (ppm) = 150.72, 150.42, 150.07, 148.34, 147.75, 147.54, 147.10, 144.19, 144.15, 143.95, 143.24, 142.44, 134.21, 132.45, 132.40, 131.62, 128.60, 128.06, 127.62, 127.39, 126.92, 126.75, 126.72, 126.61, 126.52, 126.19, 126.09, 125.95, 125.84, 125.73, 125.54, 125.51, 125.36, 125.02, 124.52, 118.67 (q, ¹J = 319 Hz, CF₃), 70.11, 34.05, 34.03, 33.68, 33.65, 32.84, 32.43, 32.05, 31.37, 31.28, 31.26, 31.21, 31.05, 30.83, 26.77, 14.13. HRMS (ESI-): m/z calcd for C₆₉H₈₆F₃O₈S [M-H]⁻: 1131.6001; found: 1131.6057.



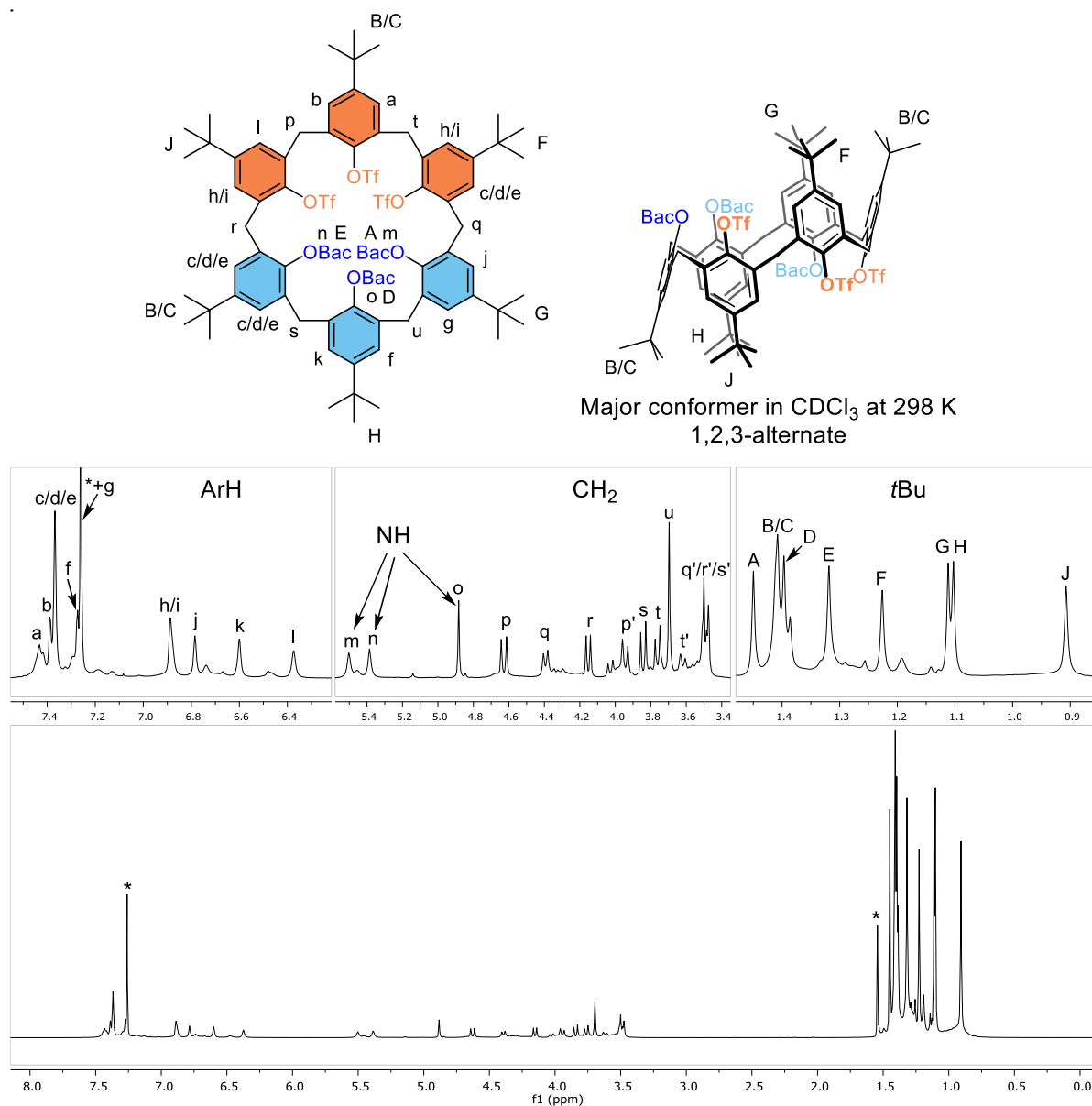
Structure and assigned 1H NMR spectrum of X_6H_4EtTf (400 MHz, $(CDCl_2)_2$, 403 K). *: residual solvents.

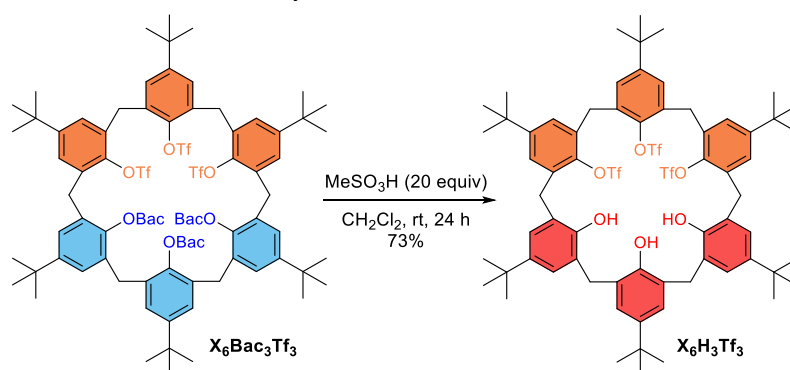
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-4,5,6-tri-triflyl **X₆Bac₃Tf₃**

Pyridine (312 μL , 306 mg, 3.87 mmol) and Tf_2O (325 μL , 545 mg, 1.93 mmol) were added to a solution of **X₆H₂Bac₃K** (281 mg, 0.215 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred for 6 h at room temperature and extracted with HCl_{aq} (0.1 M, 30 mL). The organic layer was concentrated under vacuum. The resulting solid was purified by flash chromatography [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (3:1, v/v)] affording **X₆Bac₃Tf₃** as a white solid (300 mg, 0.180 mmol). Yield: 84%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.55. Mp = 272 °C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2965, 1750, 1212, 1176, 1138, 856. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): Major conformer δ (ppm) = 7.43 (br(s), 1H, ArH), 7.39 (s, 1H, ArH), 7.36-7.38 (m, 3H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH, overlapping with residual CHCl_3 signal), 6.86-6.90 (m, 2H, ArH), 6.78 (s, 1H, ArH), 6.60 (s, 1H, ArH), 6.37 (s, 1H, ArH), 5.50 (s, 1H, NH), 5.38 (s, 1H, NH), 4.88 (s, 1H, NH), 4.63 (d, $^2J = 17.7$ Hz, 1H, CH_2), 4.39 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2), 4.15 (d, $^2J = 14.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.94 (d, $^2J = 17.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.84 (d, $^2J = 16.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.76 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.70 (s, 2H, CH_2), 3.62 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.46-3.52 (m, 3H, CH_2), 1.45 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.40-1.42 (m, 18H, Ar-*t*Bu), 1.40 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.32 (s, 9H, N-*t*Bu), 1.23 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.11 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 1.10 (s, 9H, Ar-*t*Bu), 0.91 (s, 9H, Ar-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K): Major conformer δ (ppm) = 153.15, 152.86, 152.36, 152.15, 150.70, 149.79, 147.70, 147.15, 146.64, 145.22, 144.90, 143.87, 143.56, 143.05, 142.03, 134.42, 133.11, 133.07, 132.79, 132.68, 132.41, 132.20, 131.71, 131.44, 130.80, 130.77, 130.52, 130.21, 129.41, 128.17, 126.83, 126.62, 125.76, 125.38, 125.25, 124.65, 123.43, 118.71 (br(q), $1J = 319$ Hz, CF₃), 117.44 (q, $1J = 334$ Hz, CF₃), 50.99, 50.81, 50.47, 34.89, 34.71, 34.59, 34.31, 34.28, 34.25, 34.16, 31.76, 31.61, 31.48, 31.44, 31.32, 31.26, 30.71, 30.26, 29.85, 29.36, 28.99, 28.91, 28.83, 28.59, 28.51. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{84}\text{H}_{108}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_{15}\text{S}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 1688.6691; found: 1688.6648.

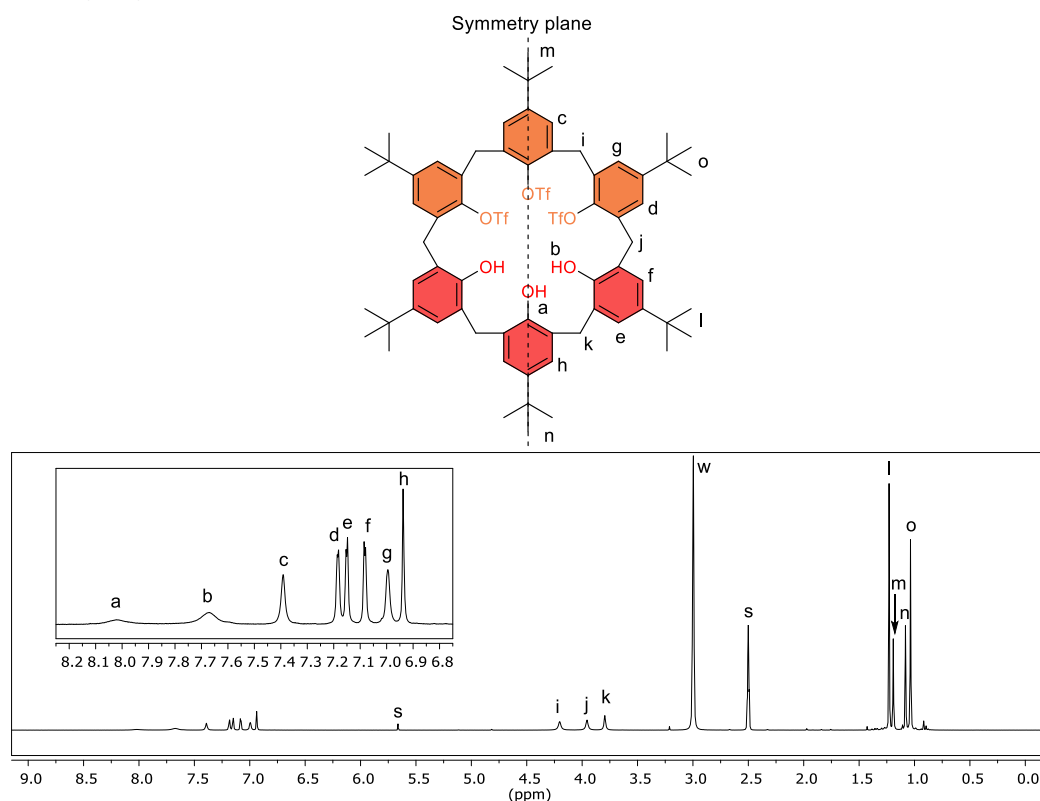
TLC analysis of this compound shows a single spot but ^1H NMR spectra recorded in CDCl_3 at 298 K show multiple species, notably a major asymmetric one. These species were identified as conformers due to the numerous EXSY correlations observed between the major species and minor ones on ROESY spectra. Nevertheless, signals of the major conformer are sufficiently intense to be distinguished from minor conformers signals. The major conformer was thus characterized through 2D NMR analyses. Even though extra care was taken for 2D NMR analyses, slight mistakes could have arisen due to overlapping signals between major and minor conformers. These mistake could slightly change the assignment and conformation identified for the major conformer but would not impact the chemical structure determined for this compound.



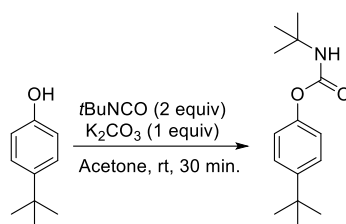
p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-triflyl $X_6H_3Tf_3$ 

Methanesulfonic acid (130 μ L, 192 mg, 2.00 mmol) was added to a solution of $X_6Bac_3Tf_3$ (167 mg, 0.100 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). The mixture was stirred for 24 h at room temperature. The mixture was then extracted with water (5 \times 2 mL) and the organic layer was concentrated under vacuum. The resulting solid was purified by flash chromatography [CH_2Cl_2 /cyclohexane (1:1, v/v)] affording $X_6H_3Tf_3$ as a white solid (100 mg, 0.0731 mmol). Yield: 73%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.76. Mp = 142 $^\circ$ C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2960, 1401, 1211, 1137, 860. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 373 K): δ (ppm) = 8.02 (br(s), 1H, OH), 7.67 (br(s), 2H, OH), 7.39 (s, 2H, ArH), 7.18 (d, 4J = 2.1 Hz, 2H, ArH), 7.15 (d, 4J = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, 4J = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.00 (s, 2H, ArH), 6.94 (s, 2H, ArH), 4.20 (s, 4H, CH_2), 3.96 (s, 4H, CH_2), 3.80 (s, 4H, CH_2), 1.23 (s, 18H, *t*Bu), 1.19 (s, 9H, *t*Bu), 1.08 (s, 9H, *t*Bu), 1.04 (s, 18H, *t*Bu). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 373 K): δ (ppm) = 150.84, 149.90, 149.11, 148.59, 142.02, 141.55, 141.34, 141.19, 133.70, 131.27, 130.38, 128.42, 127.37, 126.85, 126.73, 126.11, 125.39, 125.25, 125.11, 124.06, 33.79, 33.57, 33.05, 32.96, 30.74, 30.67, 30.21, 30.16, 30.07. HRMS (ESI $^-$): m/z calcd for $C_{69}H_{80}F_9O_{12}S_3$ [M-H] $^-$: 1367.4674; found: 1367.4681.

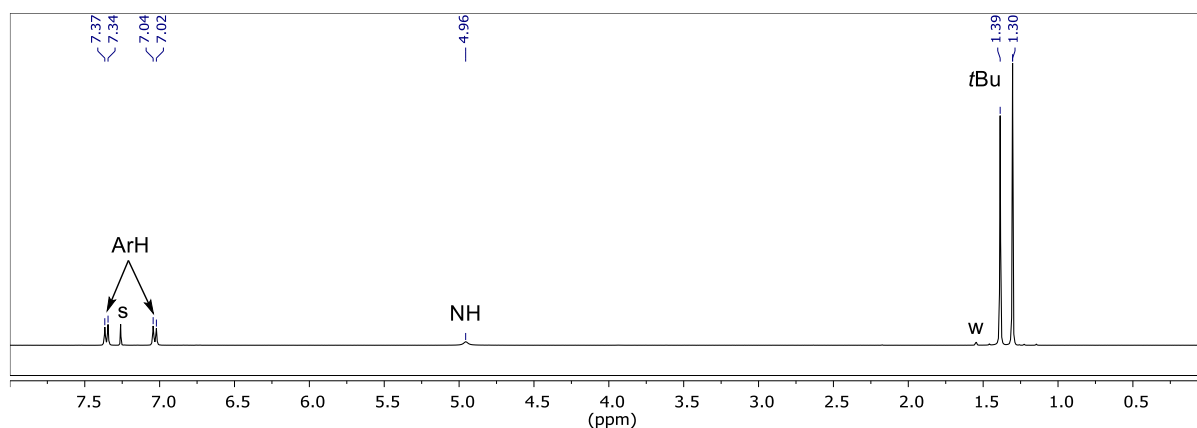


Structure and assigned 1H NMR spectrum of $X_6H_3Tf_3$ (400 MHz, $DMSO-d_6$, 373 K). s: residual solvents, w: residual water.

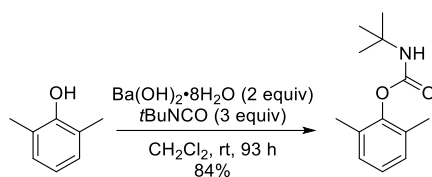
N-*t*Bu-*O*-(*p*-*t*Bu-phenyl)carbamate

K_2CO_3 (139 mg, 1.01 mmol) and *t*BuNCO (230 μ L, 2.01 mmol) were added to a solution of *p*-*t*Bu-phenol (150 mg, 1.00 mmol) in acetone and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was then filtered and concentrated under vacuum to afford *N*-*t*Bu-*O*-(*p*-*t*Bu-phenyl)carbamate (249 mg, 1.00 mmol) as a white solid. Quantitative yield.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.57. Mp = 67°C. IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3357, 2968, 1715, 1506, 1196, 1020. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) = 7.36 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.03 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 4.96 (br(s), 1H, NH), 1.39 (s, 9H, *t*Bu), 1.30 (s, 9H, *t*Bu). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) = 153.2, 148.7, 148.1, 126.3, 121.3, 51.0, 34.6, 31.6, 29.0. HRMS (ESI+): calcd for $C_{15}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$ 250.1802, found 250.1803.

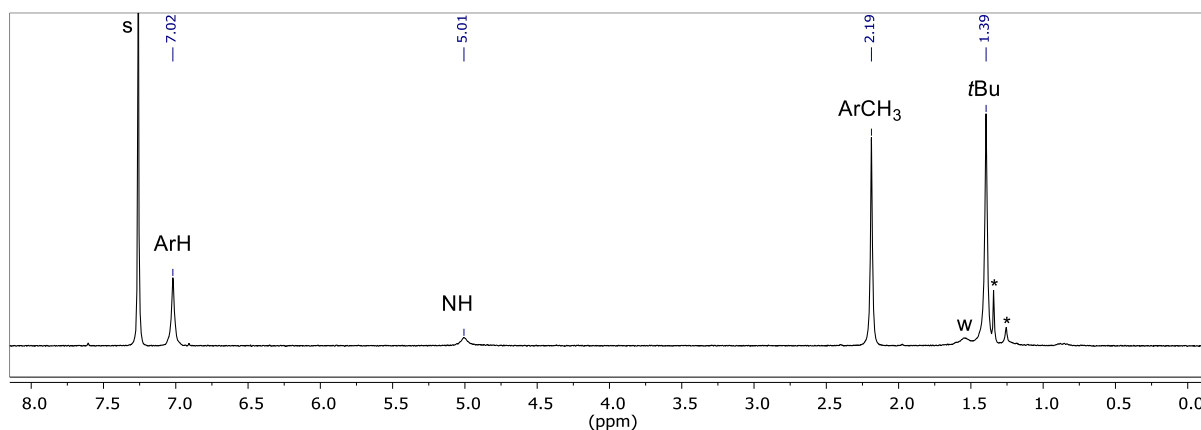


1H NMR spectrum of *N*-*t*Bu-*O*-(*p*-*t*Bu-phenyl)carbamate (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K). s: residual solvent. w: water.

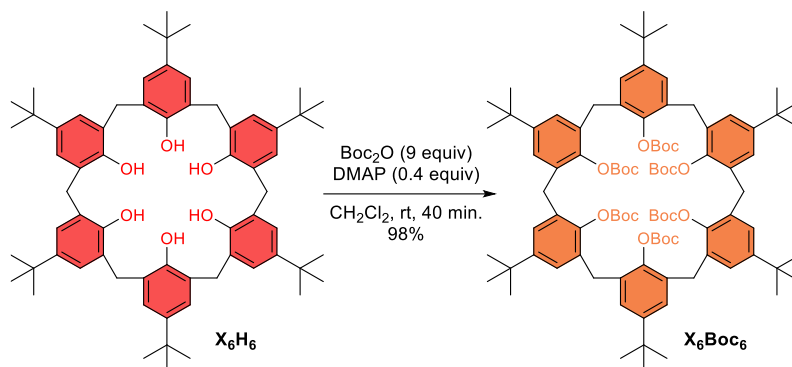
N-*t*Bu-*O*-(*o,o'*-diméthylphenyl)carbamate

Crushed $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (63.8 mg, 0.202 mmol) was added to a solution of *o,o'*-diméthylphenol (12.4 mg, 0.101 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, *t*BuNCO (35 μL , 30 mg, 0.30 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 93 h. The mixture was concentrated under vacuum and the crude product was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2), affording *N*-*t*Bu-*O*-(*o,o'*-diméthylphenyl)carbamate as a white solid (18.6 mg, 0.0840 mmol). Yield: 84%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.40xx. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.02 (m, 3H, ArH), 5.01 (br(s), 1H, NH), 2.19 (s, 6H, Ar- CH_3), 1.39 (s, 9H, *t*Bu). MS (ESI+): 222.07 ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$).

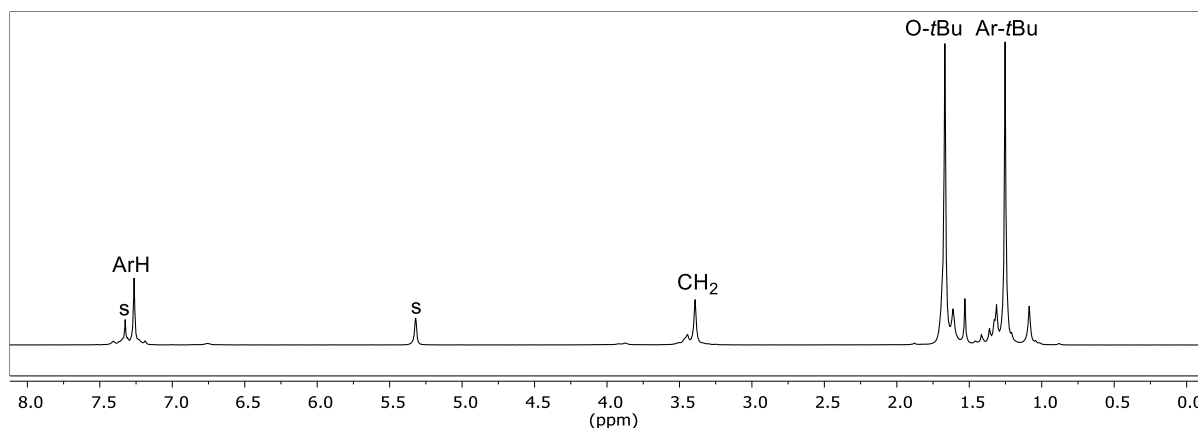


$^1\text{H NMR}$ spectrum of *N*-*t*Bu-*O*-(*o,o'*-diméthylphenyl)carbamate (300 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvent. w: residual water. *: minor impurities.

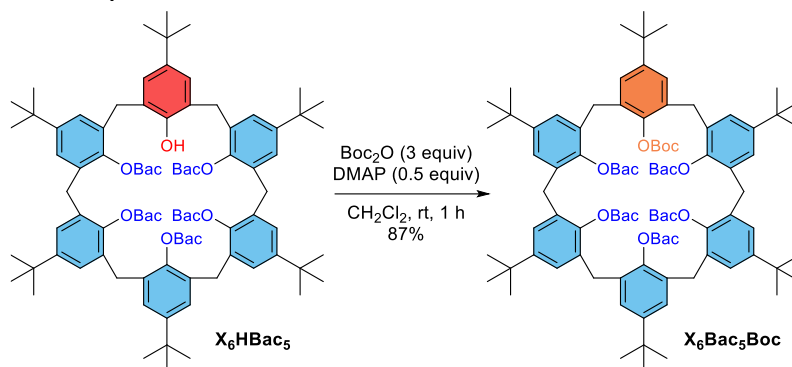
p-*t*Bu-calix[6]arene-hexa-Boc **X₆Boc₆**

N,N-dimethylaminopyridine (91 mg, 0.74 mmol) and Boc_2O (4.22 mL, 4.01 g, 18.4 mmol) were added to a solution of **X₆H₆** (2.01 g, 2.06 mmol) in CH_2Cl_2 (53 mL). The mixture was stirred for 40 min. at room temperature. The mixture was then concentrated under vacuum. The resulting solid was triturated with CHCl_3 (2×20 mL), and filtered. The solid was dried under vacuum affording **X₆Boc₆** as a white powder (3.18 g, 2.02 mmol). Yield: 98%.

Mp = 235–240°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2969, 1754, 1273, 1259, 1144, 1121. ^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ (ppm) = 7.26 (s, 12H, ArH), 3.39 (s, 12H, CH_2), 1.67 (s, 54H, O-*t*Bu), 1.25 (s, 54H, Ar-*t*Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ (ppm) = 152.1, 148.2, 146.4, 130.7, 127.7, 83.1, 34.6, 34.3, 31.5, 27.8. HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{96}\text{H}_{132}\text{O}_{18}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1595.9311, found 1595.9281.

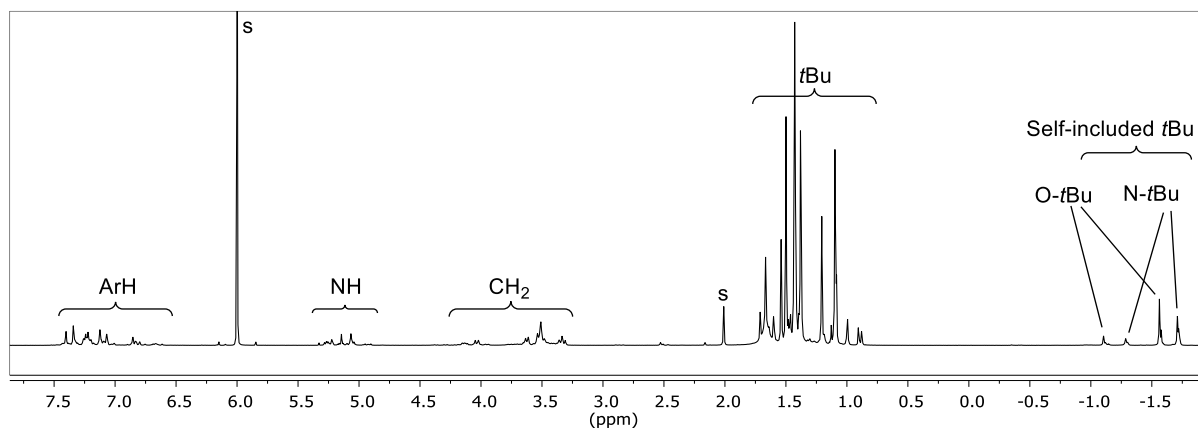


Assigned ^1H NMR spectrum of **X₆Boc₆** (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K). s: residual solvents. Assigned peaks belong to the 1,3,5-alternate major conformer. Small unassigned peaks belong to the 1,3-alternate-5-self-included minor conformer (self-including one Boc group).

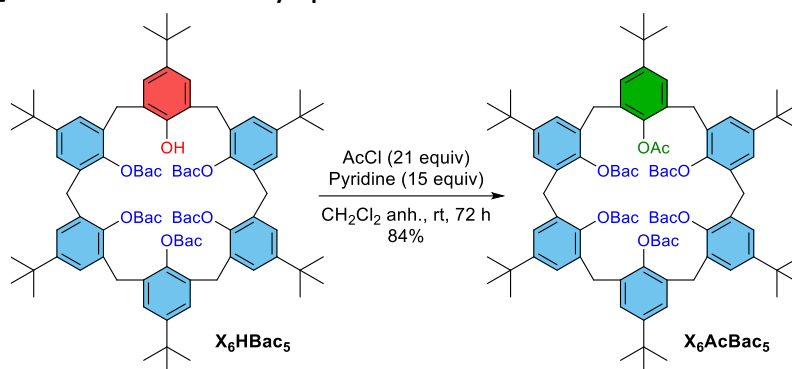
p-*t*Bu-calix[6]arene-penta-Bac-mono-Boc **X₆Bac₅Boc**

N,N-dimethylaminopyridine (6 mg, 0.05 mmol) and Boc_2O (69 μL , 66 mg, 0.30 mmol) were added to a solution of **X₆HBac₅** (147 mg, 0.100 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was then concentrated under vacuum. The resulting solid was solubilized in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (5:1, v/v) followed by crystallization through slow evaporation of the solvent under air. The remaining 1–2 mL of solvent was removed and the crystals were washed with CH_3CN (2 \times 1 mL). The crystals were then dried under vacuum affording **X₆Bac₅Boc** as a white solid (136 mg, 0.0867 mmol). Yield: 87%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.28. Mp = 246°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2964, 1750, 1454, 1170. ^1H NMR (600 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K): δ (ppm) = Could not be interpreted due to the presence of numerous conformers in slow exchange on the chemical shift time scale. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K) δ (ppm) = Could not be interpreted due to the presence of numerous conformers in slow exchange on the chemical shift time scale. HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{96}\text{H}_{141}\text{N}_6\text{O}_{13}$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺ 1586.0551, found 1586.0552.

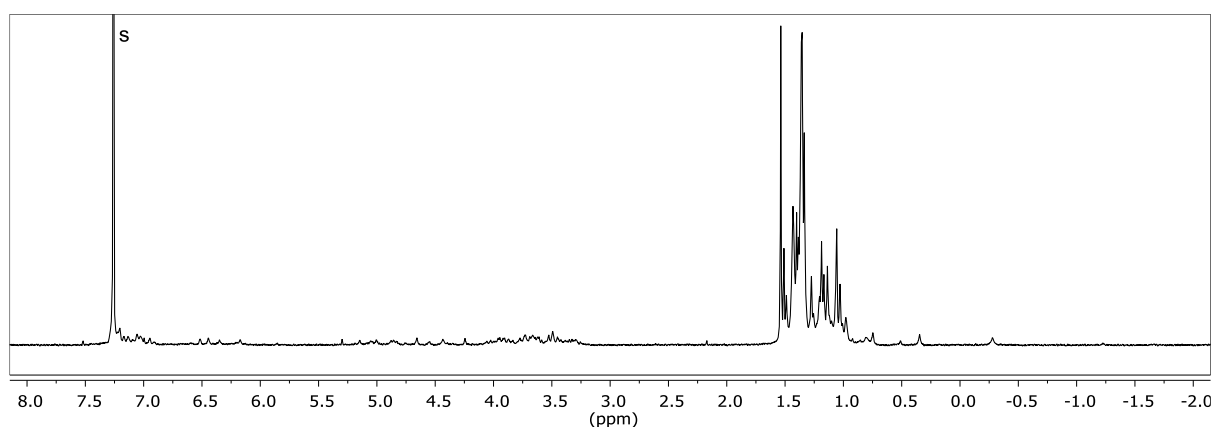


Assigned ^1H NMR spectrum of **X₆Bac₅Boc** (600 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K). s: residual solvents. This complex spectrum results from the overlapping signatures of multiple conformers in slow exchange rate on the chemical shift time scale as shown by EXSY correlations observed in 2D ROESY spectra. Assignment has been achieved through HSQC and HMBC analyses.

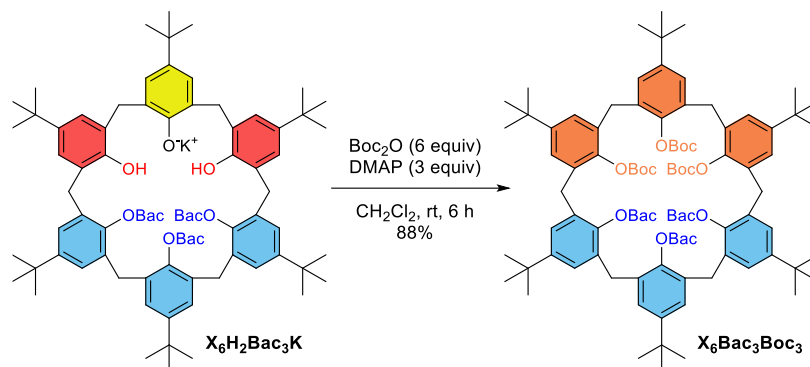
p-*t*Bu-calix[6]arene-mono-acetyl-penta-Bac **X₆AcBac₅**

Pyridine (84 μL , 82 mg, 1.0 mmol) and acetyl chloride (100 μL , 111 mg, 1.41 mmol) were added to a solution of **X₆HBac₅** (101 mg, 0.0687 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred for 72 h at room temperature. The mixture was then extracted with water and the organic layer was concentrated under vacuum. The resulting residue was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2) affording **X₆AcBac₅** as a white solid (87 mg, 0.058 mmol). Yield: 84%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.23. Mp = 283°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2963, 1749, 1455, 1170. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = Could not be interpreted due to the presence of numerous conformers in slow exchange on the chemical shift time scale. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = Could not be interpreted due to the presence of numerous conformers in slow exchange on the chemical shift time scale. HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{93}\text{H}_{131}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1532.9686, found 1532.9689.

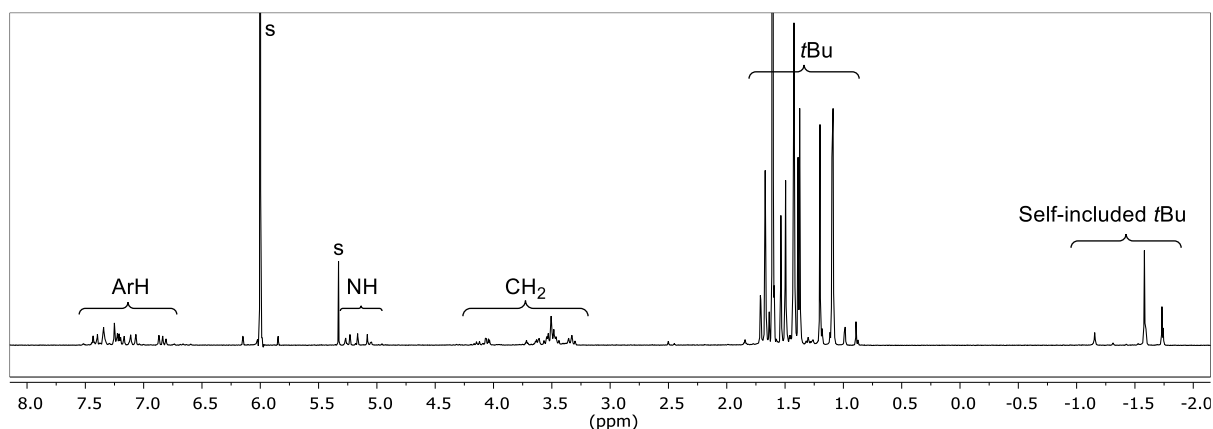


^1H NMR spectrum of **X₆AcBac₅** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K). s: residual solvent. This complex spectrum results from the overlapping signatures of multiple conformers in slow exchange rate on the chemical shift time scale as shown by EXSY correlations observed in 2D ROESY spectra.

p-*t*Bu-calix[6]arene-1,2,3-tri-Bac-4,5,6-tri-Boc **X₆Bac₃Boc₃**

N,N-dimethylaminopyridine (39 mg, 0.32 mmol) and Boc_2O (148 μL , 141 mg, 0.644 mmol) were added to a solution of $\text{X}_6\text{H}_2\text{Bac}_3\text{K}$ (140 mg, 0.107 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was stirred for 6 h at room temperature. The mixture was then concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (CH_2Cl_2) affording $\text{X}_6\text{Bac}_3\text{Boc}_3$ as a white solid (147 mg, 0.0938 mmol). Yield: 88%.

R_f (CH_2Cl_2) = 0.22. Mp = 202°C (decomp.). IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2965, 1752, 1259, 1170, 1144, 1119. ^1H NMR (600 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K): δ (ppm) = Could not be interpreted due to the presence of numerous conformers in slow exchange on the chemical shift time scale. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K) δ (ppm) = Could not be interpreted due to the presence of numerous conformers in slow exchange on the chemical shift time scale. HRMS: not detected. HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{96}\text{H}_{139}\text{N}_4\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 1588.0231, found 1588.0202.



^1H NMR spectrum of $\text{X}_6\text{Bac}_3\text{Boc}_3$ (600 MHz, $(\text{CDCl}_2)_2$, 298 K). s: residual solvents. This complex spectrum results from the overlapping signatures of multiple conformers in slow exchange rate on the chemical shift time scale. Typical regions for the expected signals are shown.

2. Crystallographic data

DMSO@X₆HBac₅ inclusion complex

Single crystals were grown by slow evaporation from a solution of X₆HBac₅ in (CHCl₂)₂/DMSO.

Single crystal diffraction data have been collected at low temperature (145 K) on a Gemini Oxford Ruby diffractometer using Cu radiation. Structure was solved by direct methods and refined using the Shelxl package (G.Sheldrick, Univ Göttingen).

Crystal Data

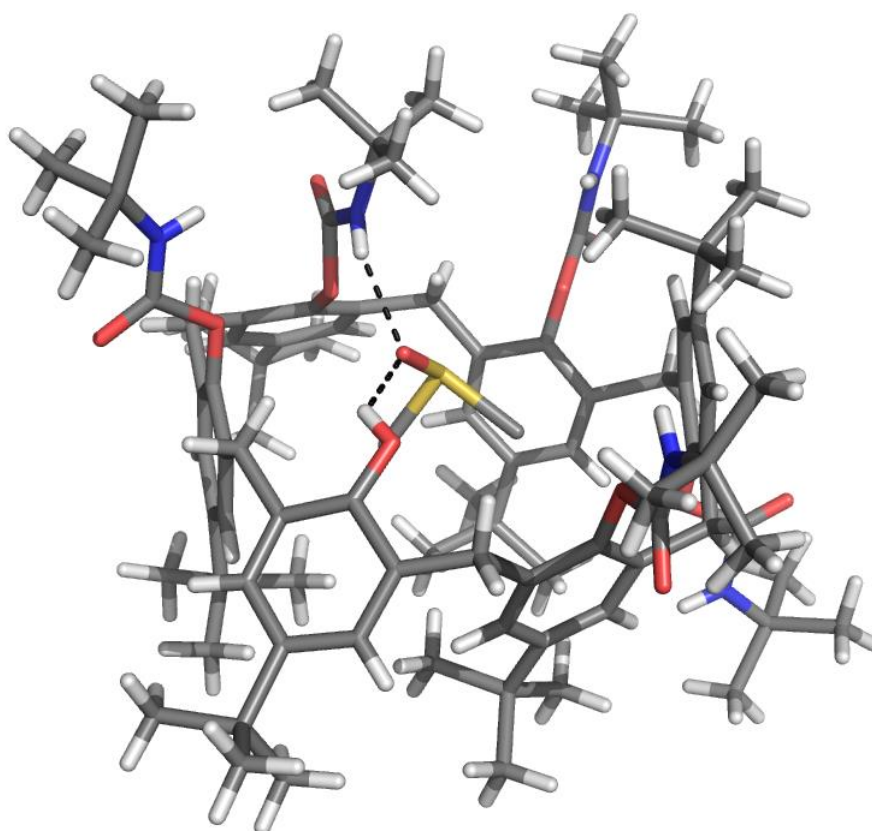
Crystal System	Monoclinic		
Space group	Pc		
a, b, c [Angstrom]	16.914 (2)	14.307 (2)	29.984 (2)
alpha, beta, gamma [deg]	90	121.47 (2)	90
V [Ang**3]	6188.6 (3)		
D(calc) [g/cm**3]	0.675		
Mu(CuKa) [/mm]	0.71		
F(000)	1256		

Data Collection

Temperature (K)			145
Radiation [Angstrom]	MoKa		1.5418
Tot., Uniq. Data, R(int)	21063, 12578,	0.0503	
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]			10697

Refinement

R, S	0.314,	3.174
------	--------	-------



X₄Bac₄·2H₂O inclusion complex

Single crystals were grown by slow evaporation from a solution of **X₄Bac₄-1,3-alternate** in CH₂Cl₂/CH₃CN.

Single crystal diffraction data have been collected at low temperature (145 K) on a Gemini Oxford Ruby diffractometer using Mo radiation. Structure was solved by direct methods and refined using the Shelxl package (G.Sheldrick, Univ Göttingen).

Crystal Data

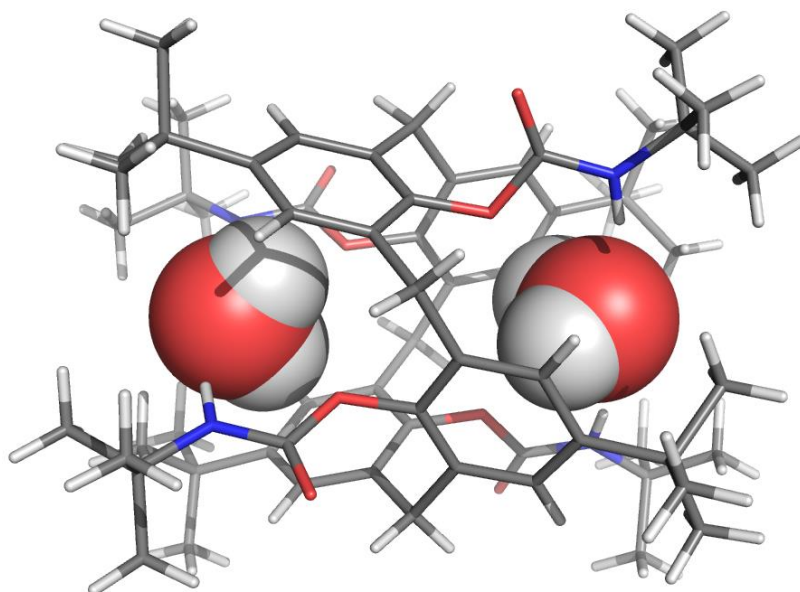
Formula	C ₆₄ H ₉₂ N ₄ O ₈ , 3(C ₂ H ₃ N), 2(C H ₂ Cl ₂), 2(H ₂ O)		
Formula Weight	1374.46		
Crystal System	Monoclinic		
Space group	P2 ₁ /n (No. 14)		
a, b, c [Angstrom]	14.6718(5)	22.9104(8)	23.5888(9)
alpha, beta, gamma [deg]	90	104.564(4)	90
V [Ang ³]	7674.3(5)		
Z	4		
D(calc) [g/cm ³]	1.190		
Mu(MoKa) [/mm]	0.212		
F(000)	2952		
Crystal Size [mm]	0.08 x 0.24 x 0.34		

Data Collection

Temperature (K)	145		
Radiation [Angstrom]	MoKa	0.71073	
Theta Min-Max [Deg]	2.7, 25.0		
Dataset	-17: 16 ; -24: 27 ; -27: 28		
Tot., Uniq. Data, R(int)	44255,	13539,	0.037
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	10277		

Refinement

Nref, Npar	13539, 881		
R, wR2, S	0.0928, 0.2769, 1.02		
w =	$\frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + (0.1503P)^2 + 18.9323P}$ WHERE $P = \frac{(F_o^2 + 2F_c^2)}{3}$		
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00		
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Ang ³]	-0.92, 1.62		



References

- [1] C. D. Gutsche, in *Calixarenes An Introduction*, 2nd Ed., Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.
- [2] *Calixarenes and Beyond*, (Eds.: P. Neri, J. L. Sessler, M.-X. Wang), Springer, Switzerland, 2016.
- [3] W. Sliwa, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 683-700.
- [4] S. Kumar, D. Paul, H. Singh, *Arkivoc* **2006**, (ix), 17-25.
- [5] P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, *Chem. Commun.* **1998**, 1-8.
- [6] S. Ibach, V. Prautzsch, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 729-740.
- [7] P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.
- [8] K. Cottet, P. M. Marcos, P. J. Cragg, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 201-226.
- [9] C. D. Gutsche, in *Calixarenes revisited*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998.
- [10] V. Böhmer, D. Kraft, M. Tabatabai, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *19*, 17-39.
- [11] A. Dalla Cort, L. Mandolini, C. Pasquini, L. Schiaffino, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1198-1199.
- [12] A. Szumna, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4274-4285.
- [13] H. Otsuka, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1542-1547.
- [14] R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Casnati, M. Freriks, A. Pochini, F. Ugozzoli, R. Ungaro, P. M. Nieto, M. Carramolino, F. Cuevas, P. Prados, J. de Mendoza, *Synthesis* **1993**, 380-386.
- [15] R. Lavendomme, S. Zahim, G. De Leener, A. Inthasot, A. Mattiuzzi, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 710-722.
- [16] S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3160-3166.
- [17] C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372-3376.
- [18] S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3871-3879.
- [19] P. Neri, M. Foti, G. Ferguson, J. F. Gallagher, B. Kaitner, M. Pons, M. A. Molins, L. Giunta, S. Pappalardo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7814-7821.
- [20] R. Lavendomme, mémoire de Master, Université libre de Bruxelles, 2012.
- [21] M. Ménand, A. Leroy, J. Marrot, M. Luhmer, I. Jabin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5509-5512.
- [22] R. Lavendomme, A. Leroy, M. Luhmer, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6563-6570.
- [23] U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552-10560.
- [24] A. Mattiuzzi, L. Marcélis, I. Jabin, C. Moucheron, A. Kirsch-De Mesmaeker, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11228-11236.
- [25] D. Ajami, mémoire de Master, Université libre de Bruxelles, 2016.
- [26] K. Araki, K. Iwamoto, S. Shinkai, T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3480-3485.
- [27] H. Yamamoto, T. Sakaki, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **2004**, *23*, 469-472.
- [28] M. J. Hardie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 516-527.
- [29] T. Ogoshi, S. Kunai, S. Fujinami, T. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022-5023.
- [30] M. Xue, Y. Yang, X. Chi, Z. Zhang, F. Huang, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1294-1308.
- [31] T. Ogoshi, T. Aoki, K. Kitajima, S. Fujinami, T.-a. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 328-331.
- [32] H. Q. Tao, D. R. Cao, L. Z. Liu, Y. H. Kou, L. Y. Wang, H. Meier, *Sci. China Chem.* **2012**, *55*, 223-228.
- [33] T. Ogoshi, N. Ueshima, T. Akutsu, D. Yamafuji, T. Furuta, F. Sakakibara, T.-a. Yamagishi, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5774-5777.
- [34] H. Wang, Y. Ma, H. Tian, A. Yu, J. Chang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2669-2673.

- [35] a) Y. O. Kim, Y. M. Jung, S. B. Kim, B. H. Hong, K. S. Kim, S. M. Park, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 4927-4936; b) Y.-R. Kim, R. S. Kim, S. K. Kang, M. G. Choi, H. Y. Kim, D. Cho, J. Y. Lee, S.-K. Chang, T. D. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18957-18967; c) V. Felix, M. G. B. Drew, P. R. A. Webber, P. D. Beer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 521-532.; d) M. Hissler, A. Harriman, P. Jost, G. Wipff, R. Ziessel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3249-3252; e) P. D. Beer, P. A. Gale, Z. Chen, M. G. B. Drew, J. A. Heath, M. I. Ogden, H. R. Powell, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5880-5893; f) P. R. A. Webber, G. Z. Chen, M. G. B. Drew, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2265-2268; g) P. R. A. Webber, P. D. Beer, G. Z. Chen, V. Felix, M. G. B. Drew, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5774-5785.
- [36] a) W. Huang, Z. Zhu, L. Wang, S. Wang, H. Li, Z. Tao, J. Shi, L. Guan, J. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9162-9166; b) K. Pirnat, R. Dominko, R. Cerc-Korošec, G. Mali, B. Genorio, M. Gaberscek, *J. Power Sources* **2012**, *199*, 308-314; c) B. Genorio, K. Pirnat, R. Cerc-Korošec, R. Dominko, M. Gaberscek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7222-7224.
- [37] a) P. A. Reddy, R. P. Kashyap, W. H. Watson, C. D. Gutsche, *Isr. J. Chem.* **1992**, *32*, 89-96; b) E. J. Cho, S. S. Hwang, J. M. Oh, L. H. Kyoung, S. Jeon, K. C. Nam, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2001**, *22*, 782-784; c) M. D. Lankshear, A. R. Cowley, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2006**, 612-614; d) M. D. Lankshear, I. M. Dudley, K.-M. Chan, A. R. Cowley, S. M. Santos, V. Felix, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2248-2263; e) S. C. Picot, B. R. Mullaney, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6230-6237.
- [38] a) R. Vataj, A. Louati, C. Jeunesse, D. Matt, *Electrochem. Commun.* **2000**, *2*, 769-775; b) S. Meddeb-Limem, S. Besbes-Hentati, H. Said, M. Bouvet, *Electrochim. Acta* **2011**, *58*, 372-382.
- [39] a) Y. Morita, T. Agawa, Y. Kai, N. Kanehisa, N. Kasai, E. Nomura, H. Taniguchi, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1349-1352. b) Y. Morita, T. Agawa, E. Nomura, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3658-3662.
- [40] K. Omura, *Synthesis* **1998**, *1998*, 1145-1148.
- [41] A. Brugnara, Thèse de l'Université Paris Descartes, 2013.
- [42] R. Lavendomme, L. Troian-Gautier, S. Zahim, O. Reinaud, I. Jabin, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1665-1668.
- [43] R. Lavendomme, P. J. Cragg, P. M. Marcos, M. Luhmer, I. Jabin, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5690-5693.
- [44] R. Lavendomme, V. Malytskyi, J. Vandermeersch, M. Luhmer, I. Jabin, *Synthesis* **2016**, Just accepted.
- [45] S. Zahim, R. Lavendomme, O. Reinaud, M. Luhmer, G. Evano, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1950-1957.
- [46] *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd Ed., (Eds.: A. D. McNaught, A. Wilkinson), IUPAC, 1997.
- [47] J. C. Barnes, M. Juriček, N. A. Vermeulen, E. J. Dale, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11962-11969.
- [48] P. H. Dinolfo, S.-S. Sun, J. T. Hupp in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, (Eds. J. L. Atwood, J. W. Steed), CRC Press, 2004, pp 909-916.
- [49] *Chemistry of Nanocontainers*, (Eds.: M. Albrecht, F. E. Hahn), Springer, Berlin Heidelberg, 2012.
- [50] P. Mateus, R. Delgado, P. Brandão, V. Félix, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8638-8646.
- [51] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *Nature* **1998**, *394*, 764-766.
- [52] S. Moerkerke, S. Le Gac, F. Topić, K. Rissanen, I. Jabin, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5315-5322.
- [53] S. Le Gac, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10721-10730.
- [54] A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931-967.
- [55] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *105*, 2575-2576.
- [56] A. A. Popov, S. Yang, L. Dunsch, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5989-6113.
- [57] R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95-105.
- [58] G. C. Vougioukalakis, M. M. Roubelakis, M. Orfanopoulos, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 817-844.

- [59] D. J. Cram, M. E. Tanner, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7717-7727.
- [60] D. J. Cram, M. T. Blanda, K. Paek, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7765-7773.
- [61] K. Nakamura, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1853-1854.
- [62] K. N. Houk, K. Nakamura, C. Sheu, A. E. Keating, *Science* **1996**, *273*, 627-629.
- [63] K. Hermann, Y. Ruan, A. M. Hardin, C. M. Hadad, J. D. Badjić, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 500-514.
- [64] R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699-1701.
- [65] D. Ajami, L. Liu, J. Rebek Jr., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 490-499.
- [66] J. J. González, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 73-80.
- [67] K. Kobayashi, M. Yamanaka, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 449-466.
- [68] J. H. Jordan, B. C. Gibb, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 547-585.
- [69] A. Scarso, H. Onagi, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12728-12729.
- [70] S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016-1022.
- [71] D. Ajami, J. Rebek Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6059-6061.
- [72] T. K. Ronson, S. Zarra, S. P. Black, J. R. Nitschke, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2476-2490.
- [73] A. C. Schulze, I. M. Oppel in *Chemistry of Nanocontainers*, (Eds.: M. Albrecht, F. E. Hahn), Springer, Berlin Heidelberg, 2012, pp 79-98.
- [74] D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, H. Yokoyama, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita, *Chem* **2016**, *1*, 91-101.
- [75] P. Mal, D. Schultz, K. Beyeh, K. Rissanen, J. R. Nitschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8297-8301.
- [76] I. A. Riddell, M. M. J. Smulders, J. K. Clegg, J. R. Nitschke, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 457-459.
- [77] *The Encapsulation Phenomenon*, (Eds.: Y. Voloshin, I. Belaya, R. Krämer), Springer, Switzerland, 2016.
- [78] A. V. Leontiev, D. M. Rudkevich, *Chem. Commun.* **2004**, 1468-1469.
- [79] P. Mal, B. Breiner, K. Rissanen and J. R. Nitschke, *Science* **2009**, *324*, 1697-1699.
- [80] J. L. Bolliger, A. M. Belenguer, J. R. Nitschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7958-7962.
- [81] Z. J. Wang, C. J. Brown, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7358-7360.
- [82] D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2746-2747.
- [83] B. König, T. Fricke, I. Dix, P. G. Jones, I. Thondorf, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 2315-2320.
- [84] R. Lavendomme, L. Marcélis, J. Wouters, M. Luhmer, I. Jabin, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14109-14112.
- [85] A. Nicholls, K. A. Sharp, B. Honig, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1991**, *11*, 281-296.
- [86] P. Forster, V. Ramaswamy, P. Artaxo, T. Berntsen, R. Betts, D.W. Fahey, J. Haywood, J. Lean, D. C. Lowe, G. Myhre, J. Nganga, R. Prinn, G. Raga, M. Schulz, R. Van Dorland in *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, (Eds.: S. Solomon, D. Qin, M. Manning, Z. Chen, M. Marquis, K. B. Averyt, M. Tignor, H. L. Miller), Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, pp. 129-234.
- [87] P. M. Marcos, F. A. Teixeira, M. A. P. Segurado, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, G. Brancatelli, S. Geremia, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6497-6505.
- [88] A. L. Spek, *Acta Cryst.* **2009**, *D65*, 148-155. Probe radius = 1.2 Å; Grid step = 0.1 Å; Atomic radii: C = 1.70 Å; H = 1.20 Å; N = 1.55 Å; O = 1.52 Å.
- [89] K. N. Green, S. P. Jeffery, J. H. Reibenspies, M. Y. Darensbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6493-6498.
- [90] T. Hasell, M. Miklitz, A. Stephenson, M. A. Little, S. Y. Chong, R. Clowes, L. Chen, D. Holden, G. A. Tribello, K. E. Jelfs, A. I. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1653-1659.

- [91] a) H. Gies, *Z. Kristallogr.* **1983**, *164*, 247-257. b) K. Hirotsu, S. Kamitori, T. Higuchi, I. Tabushi, K. Yamamura, H. Nonoguchi, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1984**, *2*, 215-222. c) H. Tsue, H. Takahashi, K. Ishibashi, R. Inoue, S. Shimizu, D. Takahashi, R. Tamura, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 1021-1026. d) Y. Miyahara, K. Abe, T. Inazu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3020-3023. e) K. A. Udachin, I. L. Moudrakovski, G. D. Enright, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 4636-4643. f) S. S. Martin, S. Marre, P. Guionneau, F. Cansell, J. Renouard, V. Marchetto, C. Aymonier, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13473-13478. g) C. S. Clarke, D. A. Haynes, J. M. Rawson, A. D. Bond, *Chem. Commun.* **2003**, 2774-2775. h) H. Kim, Y. Kim, M. Yoon, S. Lim, S. M. Park, G. Seo, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12200-12202. i) D. E. Palin, H. M. Powell, *J. Chem. Soc.* **1947**, 208-221. j) T. Jacobs, V. J. Smith, L. H. Thomas, L. J. Barbour, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 85-87.
- [92] Y. Huo, H. Zeng, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 922-930.
- [93] H. M. Chawla, N. Pant, Bindu Srivastana, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7259-7262.
- [94] C.-C. Zeng, J. Y. Becker, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1643-1650.
- [95] B. Dhawan, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1536-1539.
- [96] C. Bavoux, F. Vocanson, M. Perrin, R. Lamartine, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1995**, *22*, 119-130.
- [97] O. Ben Youchret-Zallez, S. B. Hentati, M. Bouvet, H. Said, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2012**, *73*, 129-134.
- [98] A. Casnati, L. Domiano, A. Pochini, R. Ungaro, M. Carramolino, J. O. Magrans, P. M. Nieto, J. López-Prados, P. Prados, J. de Mendoza, R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12699-12720.
- [99] A. Semwal, A. Bhattacharya, S. K. Nayak, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5287-5290.

List of publications

Tailored Functionalization of Polyphenol-Based Molecular Platforms

Roy Lavendomme, Axel Leroy, Michel Luhmer, Ivan Jabin

Journal of Organic Chemistry **2014**, *79*, 6563-6570.

DOI: 10.1021/jo501021c

Rational Strategies for the Selective Functionalization of Calixarenes

Roy Lavendomme, Sara Zahim, Gaël De Leener, Alex Inthasot, Alice Mattiuzzi, Michel Luhmer, Olivia Reinaud, Ivan Jabin

Asian Journal of Organic Chemistry **2015**, *4*, 710-722.

DOI: 10.1002/ajoc.201500178

Calixarene-based Stationary Phases for Chromatography

Guillaume Delahousse, Roy Lavendomme, Ivan Jabin, Valérie Agasse, Pascal Cardinael

Current Organic Chemistry **2015**, *19*, 2237-2249.

DOI: 10.2174/1385272819666150713180425

Synthesis of (Homooxa)calixarene-Monoquinones through the "All-but-One" Methodology

Roy Lavendomme, Peter J. Cragg, Paula M. Marcos, Michel Luhmer, Ivan Jabin

Organic Letters **2015**, *17*, 5690-5693.

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02985

Triflate-functionalized calix[6]arenes as versatile building-blocks: application to the synthesis of an inherently chiral Zn(II) complex

Sara Zahim, Roy Lavendomme, Olivia Reinaud, Michel Luhmer, Gwilherm Evano, Ivan Jabin

Organic & Biomolecular Chemistry **2016**, *14*, 1950-1957.

DOI: 10.1039/C5OB02367J

One Step Synthesis of Calix[n]quinones through the HClO₄/PbO₂-Mediated Oxidation of Calix[n]arenes

Roy Lavendomme, Ludovic Troian-Gautier, Sara Zahim, Olivia Reinaud, Ivan Jabin

European Journal of Organic Chemistry **2016**, 1665-1668.

DOI: 10.1002/ejoc.201600092

Calix[6]azacryptand-based receptors

Gaël De Leener, Steven Moerkerke, Roy Lavendomme, Olivia Reinaud, Ivan Jabin

Calixarenes and Beyond, (Eds. P. Neri, J. L. Sessler, M.-X. Wang), Springer, 2016, pp 113-140.

DOI: 10.1007/978-3-319-31867-7_6

A nano-sized container for specific encapsulation of isolated water molecules

Roy Lavendomme, Lionel Marcélis, Johan Wouters, Michel Luhmer, Ivan Jabin

Chemical Communications **2016**, *52*, 14109-14112.

DOI: 10.1039/C6CC08096K

One-step synthesis of a unique molecular platform for the selective functionalization of calix[6]arenes

Roy Lavendomme, Volodymyr Malytskyi, Jeremy Vandermeersch, Michel Luhmer, Ivan Jabin

Synthesis **2016**, Just accepted.