



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การสังเคราะห์และการประยุกต์ใช้งานของบิส-คาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน

โดย รศ. ดร.บัญชา พูลโกคา

วันที่แล้วเสร็จโครงการ 30 เมษายน 2548

สัญญาเลขที่ RSA/06/2545

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การสังเคราะห์และการประยุกต์ใช้งานของบิส-คาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน

รศ. ดร.บัญชา พูลโกศา

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินสนับสนุนการวิจัยจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว) รหัสโครงการ: RSA/06/2545 และกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ซึ่งผู้วิจัยขอขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะวิทยาศาสตร์ ภาควิชาเคมีและหน่วยวิจัยเคมีซูพราโมเลคิวลาร์ และหน่วยวิจัยเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ที่ได้อำนวยความสะดวกในด้านเครื่องมือ สถานที่ทำวิจัยและอุปกรณ์ต่างๆ รวมทั้งความช่วยเหลือ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. อภิชาติ สุขสำราญ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรามคำแหง ที่ปรึกษานักวิจัย ที่ได้ให้กำลังใจและคำปรึกษาตลอดมา สุดท้ายขอขอบคุณสมาชิกในหน่วยวิจัยทั้งสองและเจ้าหน้าที่ฝ่ายวิชาการ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย สำหรับความช่วยเหลือที่ดีตลอดการทำวิจัยนี้

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RSA/06/2545

ชื่อโครงการ: การสังเคราะห์และการประยุกต์ใช้งานของบิส-คาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน

ชื่อนักวิจัย: นายบัญชา พูลโกคา

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: buncha.p@chula.ac.th

ระยะเวลาดำเนินโครงการ: 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2544- 30 เมษายน พ.ศ. 2548

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์ ซิส-บิส-พารา-เทอร์เซียร์-บิวทิลคาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน (1) และ ซิส-บิสคาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน (2) ซึ่งประกอบด้วยหน่วยคาลิกซ์[4]เอรีน 2 หน่วยเชื่อมต่ออยู่บนวงพอร์ไฟรินในลักษณะ-ซิส จากปฏิกิริยาควบแน่นระหว่าง พารา-เทอร์เซียร์-บิวทิลคาลิกซ์[4]-ไดเบนซาลดีไฮด์หรือคาลิกซ์[4]-ไดเบนซาลดีไฮด์ด้วยฟิโรลโดยใช้กรดโพรฟิโอนิกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและตัวทำละลายร่วมกับโทลูอิน นอกจากนี้ยังได้ทำการสังเคราะห์ ทรานส์-บิส-พารา-เทอร์เซียร์-บิวทิลคาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน (3) และ ทรานส์-บิสคาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน (4) ที่มีการเชื่อมต่อกันในลักษณะ-ทรานส์ โดยผ่านสารตัวกลาง คือ คาลิกซ์[4]-บิสไดฟิโรลมีเซนแล้วนำมาควบแน่นกับคาลิกซ์[4]-ไดเบนซาลดีไฮด์ด้วยสภาวะในการสังเคราะห์ที่เหมือนกับข้างต้น ในระหว่างที่ทำการสังเคราะห์ 2-(ไทรเอธิลีนไกลคอลโทซิล)เบนซาลดีไฮด์สามารถแยกไทรเอธิลีนไกลคอลไดเบนซาลดีไฮด์ออกมาได้ซึ่งสารนี้มีหน่วยเบนซาลดีไฮด์ที่เหมาะสมสำหรับนำมาควบแน่นกับฟิโรลเพื่อสังเคราะห์ เตตระคิส(ไทรเอธิลีนไกล)พอร์ไฟริน (5) ซึ่งสามารถใช้เป็นกรงเชิงโมเลกุลสำหรับกักขังฟลูออรีน (C60) โดยใช้ฟลูออเรสเซนต์สเปกโตรสโกปีในการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าว ในขั้นตอนการออกแบบแต่แรกนั้นได้ตั้งใจที่จะใช้หน่วยพอร์ไฟรินเป็นหน่วยรับสำหรับแอนไอออน แต่นอกจากพอร์ไฟรินเองแล้วสารที่เป็นแอนาลอกของพอร์ไฟริน คือ คาลิกซ์[4]ฟิโรลซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้จากการควบแน่นระหว่างสารประกอบคีโตนกับฟิโรลยังใช้เป็นหน่วยรับสำหรับแอนไอออนที่แพร่หลาย ดังนั้นเราจึงได้ทำการสังเคราะห์ บิส-พารา-เทอร์เซียร์-บิวทิลคาลิกซ์[4]-คาลิกซ์[4]ฟิโรล (6) และ บิสคาลิกซ์[4]-คาลิกซ์[4]ฟิโรล (7) แล้วนำไปศึกษาการจับแอนไอออนซึ่งพบว่าสาร 6 จับกับคลอไรด์ได้ดีกว่าฟลูออไรด์เมื่อนำเอาสาร 6 ไปทำปฏิกิริยากับเตตระเอธิลีนไกลคอลไดโทซิลเลตจะได้ 1,3-อัลเทอร์เนต-คาลิกซ์[4]-ควาโนน-5-คาลิกซ์[4]ฟิโรล (8) ที่เลือกจับเฉพาะ KF สูง

คำสำคัญ: คาลิกซ์[4]เอรีน, พอร์ไฟริน, คาลิกซ์[4]ฟิโรล, หน่วยรับ, แอนไอออน, คูไอออน

Abstract

Project Code: RSA/06/2545

Project Title: Synthesis and Applications of bis-Calix[4]-porphyrin

Investigator: Mr. Buncha Pulpoka

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University

Phayathai Road, Pathumwan, Bangkok 10330

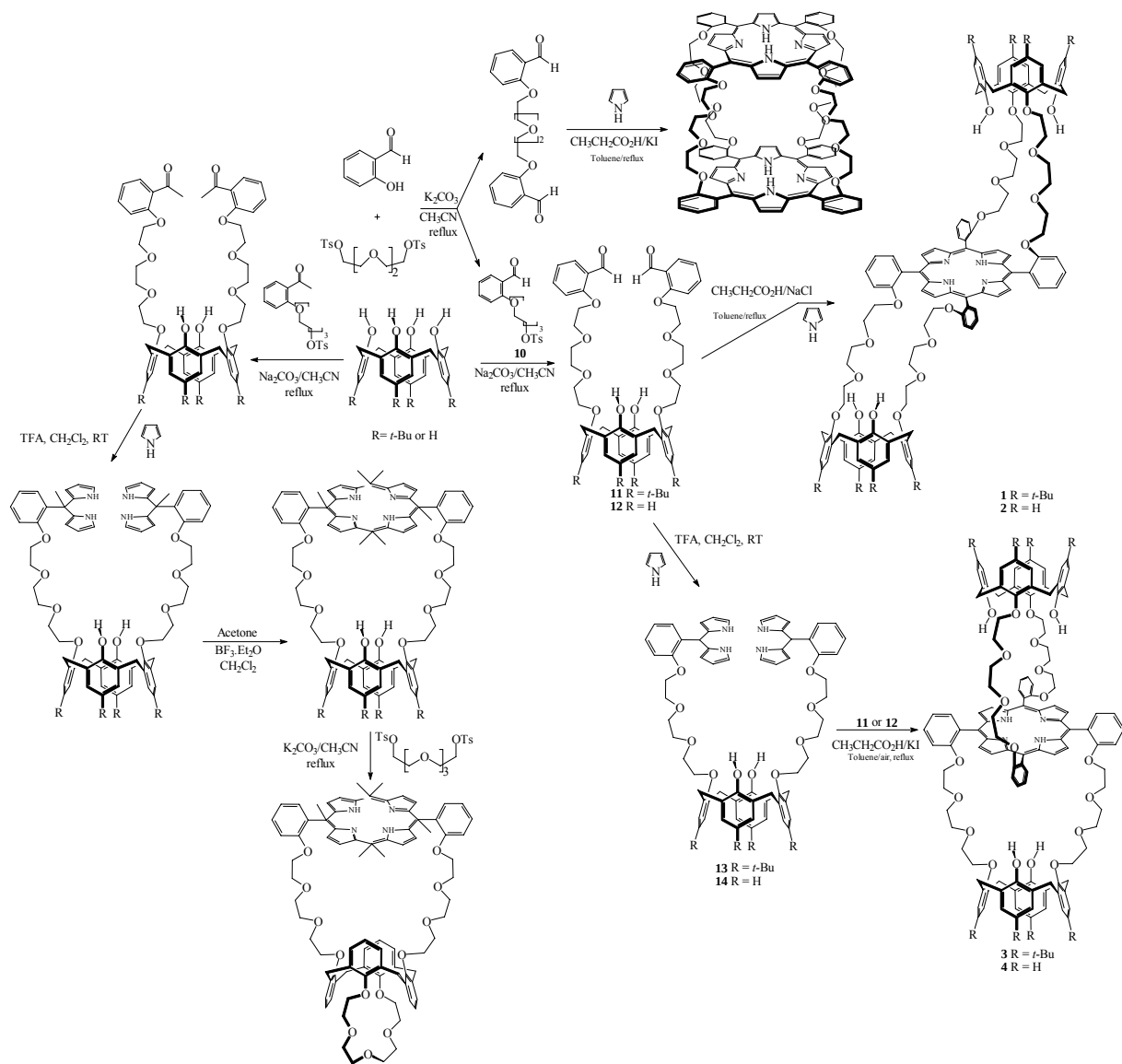
E-mail Address: buncha.p@chula.ac.th

Project Period: November 1, 2001-April 30, 2005

The *cis*-bis-*p*-*tert*-butylcalix[4]-porphyrin (**1**) and *cis*-biscalix[4]-porphyrin (**2**) comprising of two calix[4]arene units linked on porphyrin platform in *cis* manner by condensation of *p*-*tert*-butylcalix[4]-dibenzaldehyde or calix[4]-dibenzaldehyde with pyrrole by using propionic acid as catalyst and solvents along with toluene. Moreover, the *trans* linkage between two calix[4]arene units with porphyrin molecule, *trans*-bis-*p*-*tert*-butylcalix[4]-porphyrin (**3**) and *trans*-biscalix[4]-porphyrin (**4**) were accomplished by using calix[4]-bisdipyrrolemethane intermediate for condensing with calix[4]-dibenzaldehyde in the same condition. During the synthesis of 2-(triethylene glycol tosyl)benzaldehyde, triethylene glycol dibenzaldehyde was isolated which is useful for preparation of *tetrakis*(triethylene glycol)-bisporphyrin (**5**). The molecular cage **5** was used to study the complexation with fullerene (C₆₀) by fluorescent spectrometry. From the starting design concept, it was intended to use porphyrin unit as a receptor unit for anion receptor unit. Nevertheless, an analogue of porphyrin which is also synthesized from carbonyl and pyrrole and is more popular used as anion receptor is calix[4]pyrrole. Hence, calix[4]-calix[4]pyrrole (**6**) and *p*-*tert*-butylcalix[4]-calix[4]pyrrole (**7**) were designed and synthesized. From anion complexation study, it was revealed that calix[4]-calix[4]pyrrole (**6**) prefers to bind Cl⁻ ion over F⁻ ion and, when **6** reacted with tetraethylene glycol ditosylate to afford a 1,3-alternate-calix[4]-crown-5-calix[4]pyrrole (**8**), its binding properties is highly selective to bind KF.

Keywords: calyx[4]arene, porphyrin, calyx[4]pyrrole, receptor, anion, ion-pair

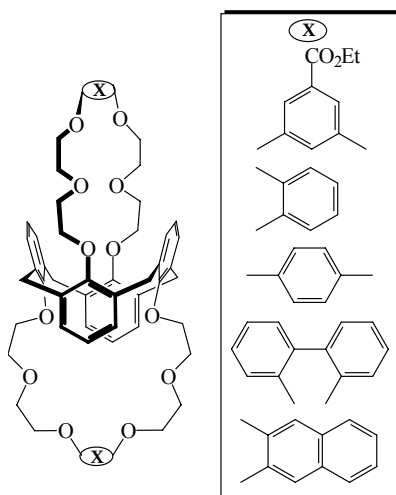
Entire synthesis of this research



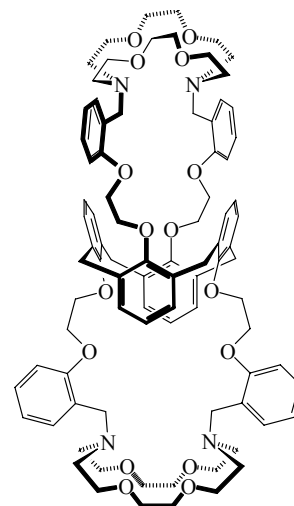
Introduction (บทนำ)

ในปัจจุบันนี้ เคมีซูปราโมเลคิวลาร์มีบทบาทสำคัญในหลายๆ ด้าน อาทิเช่น ใช้เป็นเซนเซอร์สำหรับไอออนแบบจำเพาะ (ion-selective sensors)^{1,2} ใช้เป็นคะตะลิสต์ (catalysts)^{3,4} หรือใช้ประโยชน์ทางด้านการแพทย์ (medicinal applications) อาทิเช่น ใช้เป็นสารสำหรับการรักษาแบบโฟโตไดนามิกซ์ (photodynamic therapy (PDT)), photosensitizers, MRI reagents เป็นต้น นักวิจัยได้ทำการออกแบบและสังเคราะห์สารประกอบที่มีสมบัติเฉพาะตามความต้องการโดยเอาแพลตฟอร์มต่างๆ มาประกอบเข้าไว้ด้วยกัน ทั้งนี้เนื่องจากแพลตฟอร์มหนึ่งๆ จะมีลักษณะเฉพาะตัว

คาลิกซ์[4]เอรีนเป็นแพลตฟอร์มที่มีการศึกษาและนำมาเป็นเฟรมเวิร์คในการสังเคราะห์สารต่างๆ อย่างกว้างขวาง⁵⁻⁷ ทั้งนี้เนื่องจากคาลิกซ์[4]เอรีนสามารถสังเคราะห์ได้ง่ายและยังมีโครงสร้างถึง 4 โครงสร้าง ได้แก่ โคน พาร์เซียลโคน 1,2-อัลเทอร์เนตและ1,3-อัลเทอร์เนต โดยแต่ละโครงสร้างมีสมบัติต่างกัน เช่น รูปที่เป็น 1,3-อัลเทอร์เนตจะมีตำแหน่งจับยึด (binding sites) ทั้งสองข้างของเฟรมเวิร์คที่ประกอบไปด้วยหน่วยฟิโนลิน 2 หน่วยและอะตอมฟีนอกไซด์ 2 อะตอม⁷ การสังเคราะห์อนุพันธ์ของคาลิกซ์[4]เอรีนสามารถเลือกสังเคราะห์เพื่อให้ได้รูปใดรูปหนึ่ง⁸ ตัวอย่างเช่น อนุพันธ์ของคาลิกซ์[4]เอรีนที่อยู่ในรูป1,3-อัลเทอร์เนตสามารถสังเคราะห์ให้ได้โดยใช้ K_2CO_3 หรือ Cs_2CO_3 เป็นเบส นอกจากนี้อนุพันธ์ของคาลิกซ์[4]เอรีนยังสามารถออกแบบให้มีโพรง (cavity) ที่สมมาตรกันหรือไม่สมมาตรกันก็ได้ เช่น calix[4]-bis-crown⁹ หรือ calix[4]-bis-cryptand¹⁰ เป็นอนุพันธ์ของคาลิกซ์[4]เอรีนที่มีโพรงที่สมมาตรกัน ซึ่งสามารถจับไอออนที่เหมือนกันได้ 2 ไอออนในเวลาเดียวกัน ได้เป็น homobinuclear complexes

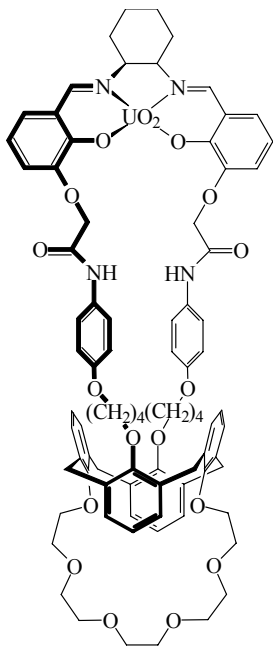


calix[4]-bis-crown

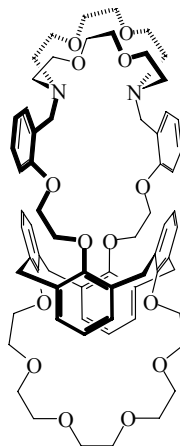


calix[4]-bis-cryptand

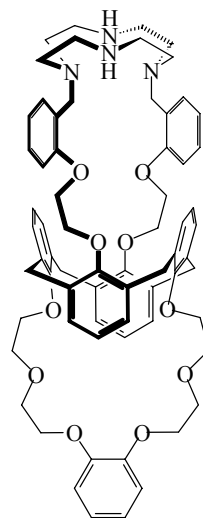
สำหรับอนุพันธ์ของคาลิกซ์[4]เอรีนที่อยู่ในโครงรูป 1,3-อัลเทอร์เนตและมีโพรงไม่สมมาตรกัน ได้แก่ 1,3-alternate calix[4]-uranylsalophene-crown-6¹¹ ที่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับทั้งแอนไอออนและแคตไอออนได้ในเวลาเดียวกัน หรือ 1,3-alternate calix[4]-cryptand-crown-6¹² และ 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6¹³ ที่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ hard-metal ions และ soft-metal ions ได้ในขณะเดียวกัน ซึ่งแสดงว่าอนุพันธ์ทั้งสองนี้สามารถทำหน้าที่เป็น “hard-soft receptors” ได้



calix[4]-uranylsalophene-crown-6

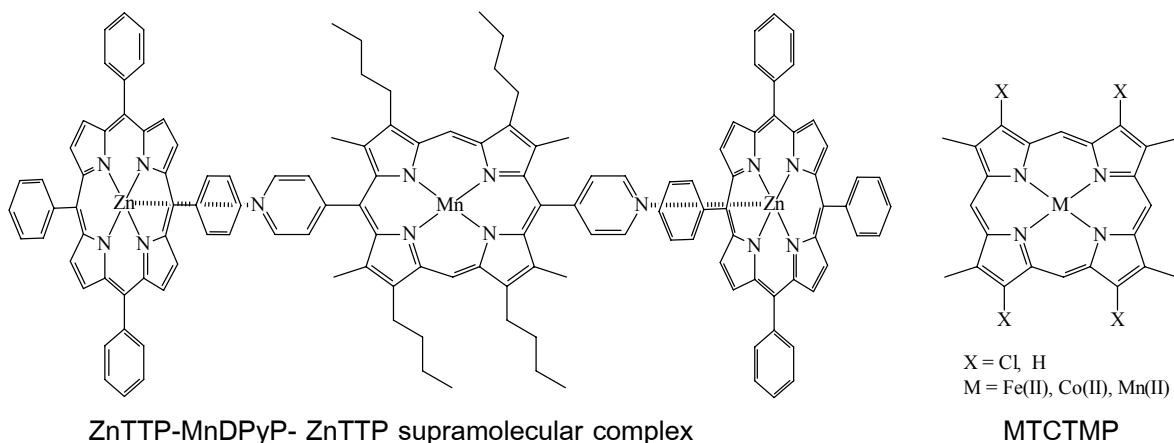


calix[4]-cryptand-crown-6

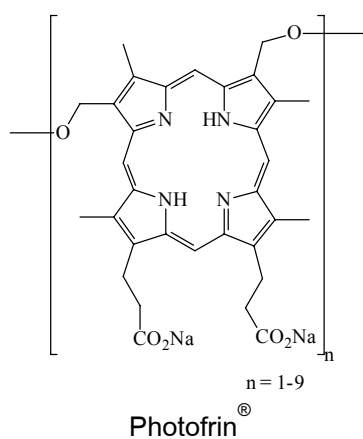


calix[4]-cyclen-benzo-crown-6

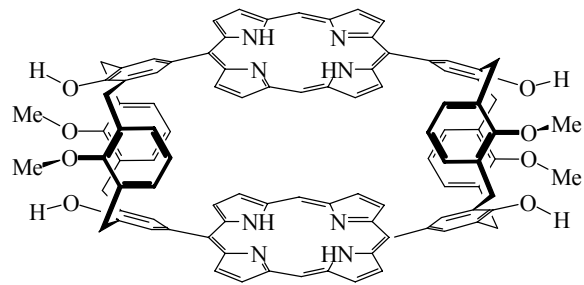
นอกจากคาลิกซ์[4]เอรีนแล้ว ยังมีแพลตฟอร์มอื่นๆ ที่น่าสนใจ ซึ่งได้แก่ พอร์ไฟริน (porphyrins)¹⁴ สารประกอบชนิดนี้ถึงแม้จะมีรูปร่างเป็นแบน (สองมิติ) แต่ก็มีลักษณะอื่นๆ ที่น่าสนใจ เช่น ความเป็นอะโรมาติกขนาดใหญ่ ทำให้โมเลกุลของสารชนิดนี้มีสี่เฉพาะตัวและมีโพรง (cavity) ที่มีขนาดจำเพาะ มีสมบัติเชิงแสงที่น่าสนใจ สารประกอบเชิงซ้อนของอนุพันธ์หลายชนิดของพอร์ไฟรินมีความสามารถเป็นคะตะลิสต์ในปฏิกิริยาออกซิเดชันของสไตรีนได้เป็นอย่างดี อาทิเช่น ZnTTP-MnDPyP- ZnTTP supramolecular complex¹⁵ หรือ MTCTMP¹⁶



นอกจากนี้ยังมีอนุพันธ์ของพอร์ไฟรินที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาด้วยเทคนิคที่มีชื่อว่า photodynamic therapy (PDT) ซึ่งมีจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ ภายใต้ชื่อ “Photofrin”¹⁷

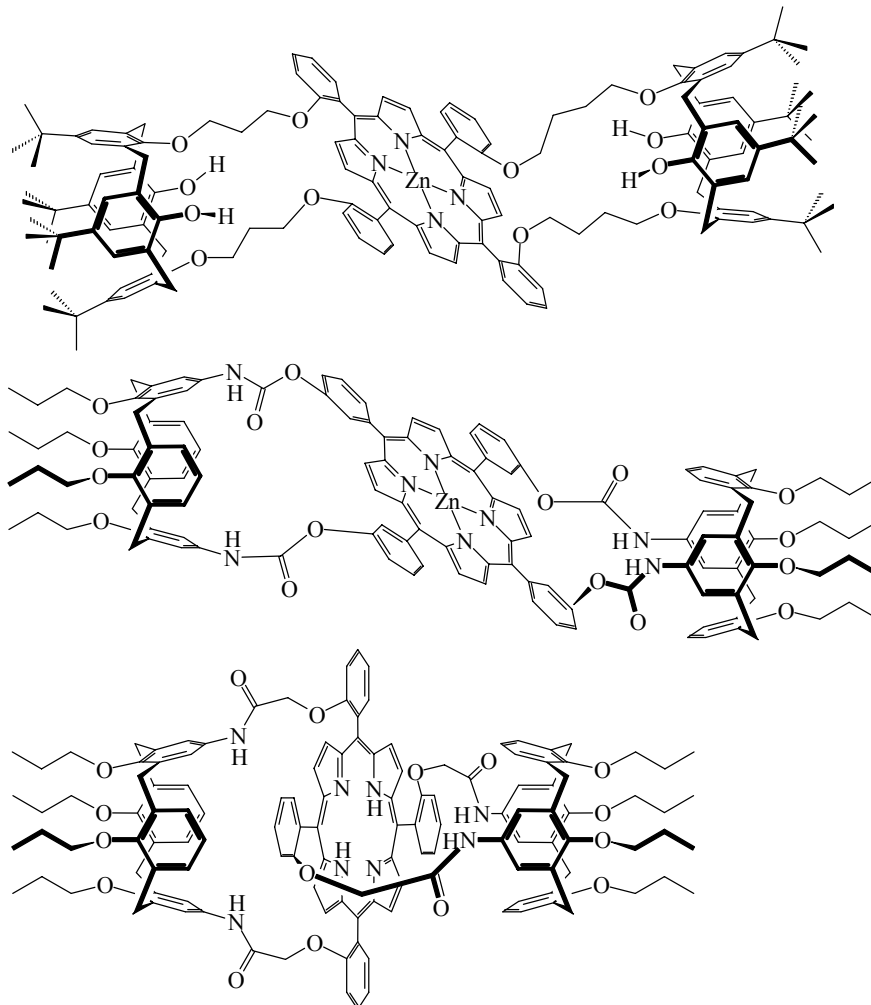


จากสมบัติอันโดดเด่นของแพลตฟอร์มทั้งสอง จึงได้มีผู้สนใจนำเอาพอร์ไฟรินมาต่อเข้ากับคาลิกซ์[4]-เอรีนเพื่อสร้างเป็นโมเลกุลซูเปอร์ (super molecules) ที่น่าสนใจ การสังเคราะห์โมเลกุลที่มีทั้งคาลิกซ์[4]เอรีนและพอร์ไฟรินถูกรายงานเป็นครั้งแรกโดย Asfari และคณะ¹⁸ ในปี 1993 ซึ่งได้ทำการสังเคราะห์ double porphyrin double calix[4]arene จาก calix[4]dialdehyde และ dipyrrolyl methane ด้วยเปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่เพียง 0.4 %

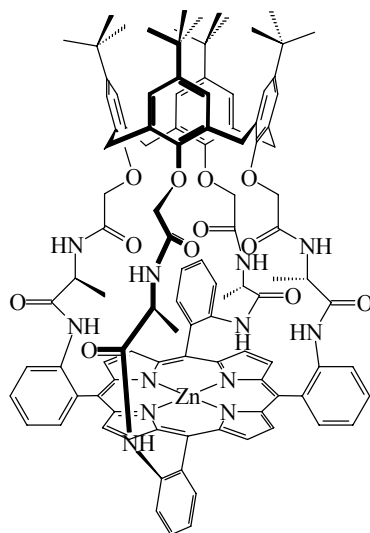


double porphyrin double calix[4]arene

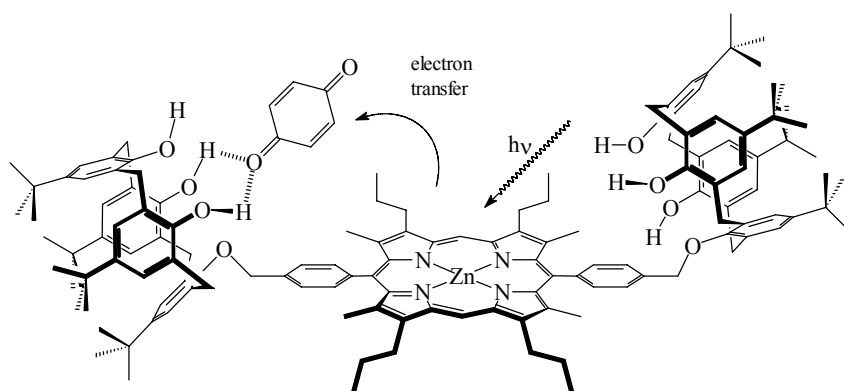
ต่อมาในปี 1994 และ 1995 Rudkevich และคณะ^{19,20} ได้ทำการสังเคราะห์ *Bis-calix[4]arene-Zn-tetraarylporphyrins* ขึ้น โดยการเชื่อมกันของโมเลกุลพอร์ไฟรินกับคาลิกซ์[4]เอรีน ซึ่งโมเลกุลดังกล่าวจะมีสมบัติเป็น multifunctional receptors ที่สามารถจับกับแอนไอออนและโมเลกุลที่เป็นกลางได้



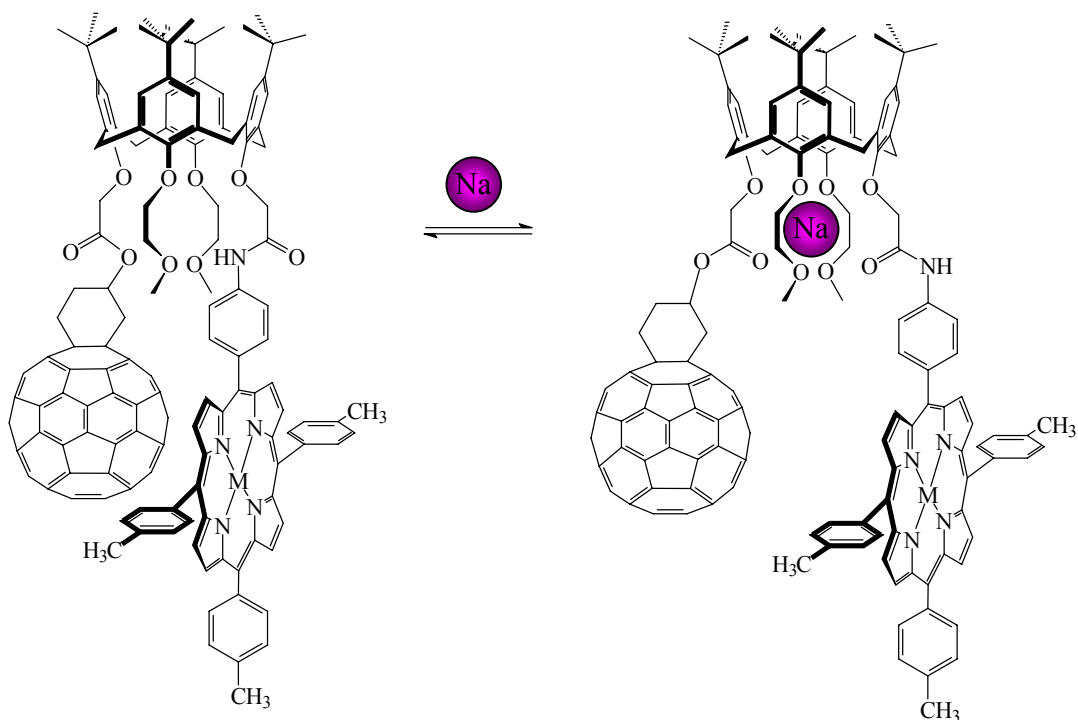
ในขณะเดียวกัน Nagasaki และคณะ^{21,22} ได้ทำการสังเคราะห์ calix[4]-capped tetraphenylporphyrin ซึ่งสามารถทำหน้าที่เป็น hard-soft ditopic receptor ได้และยังสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอโอไดด์ได้ดี



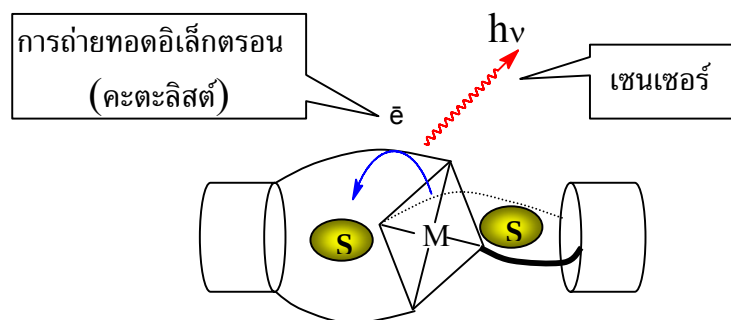
นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์อนุพันธ์คาลิกซ์[4]เอรีน 2 หน่วยที่เชื่อมกันด้วย *meso*-diphenylporphyrin เพียงตำแหน่งเดียว จากการนำไปศึกษากระบวนการ electron-transfer กับ benzoquinone พบว่าเกิดการถ่ายทอดอิเล็กตรอนจากไอออนของโลหะที่ถูกจับอยู่ที่พอร์ไฟรินไปยัง benzoquinone^{23,24}



ในการศึกษากระบวนการ electron-transfer ระหว่าง [60]fullerene และ porphyrin ยังได้มีการนำเอาหน่วยย่อยทั้งสองมาต่อไว้บนแพลตฟอร์มคาลิกซ์[4]เอรีน ทั้งนี้เพื่อเป็นการควบคุมกระบวนการดังกล่าวโดยใช้การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่ถูกเหนี่ยวนำโดยโลหะ (metal-induced conformational change)²⁵



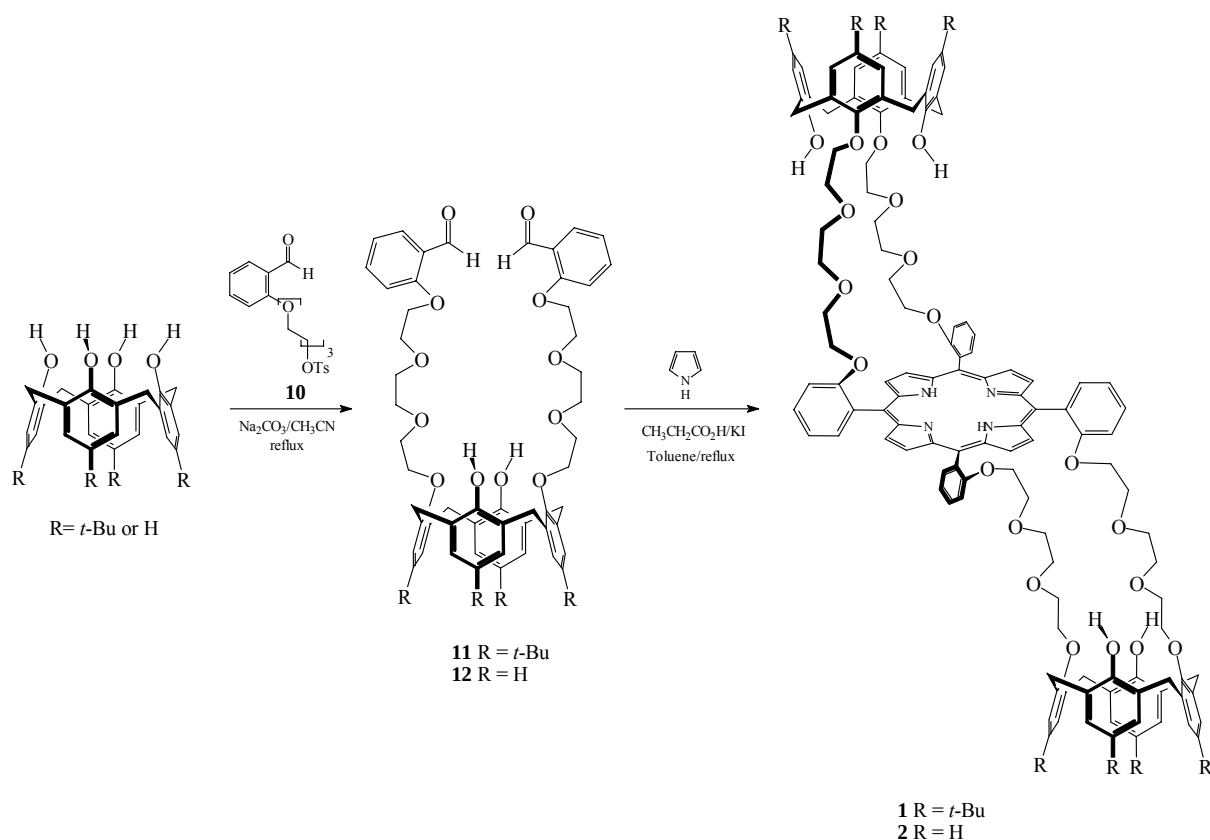
จากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า การนำเอาพอร์ไฟรินมาต่อบนแพลตฟอร์มคาลิกซ์[4]เอรีน จะทำให้ได้รีเซปเตอร์ (receptor) ที่มีสมบัติที่น่าสนใจ ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการสังเคราะห์บิส-คาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน โดยได้ออกแบบในลักษณะที่หน่วยพอร์ไฟรินหันหน้าเข้าหาโพรงของคาลิกซ์[4]เอรีนที่มีสมบัติในการจับกับซับสเตรท (substrate) ต่างๆ ได้เป็นอย่างดี ซึ่งจะทำให้อนุพันธ์ที่ได้ อาจนำมาใช้เป็นเซนเซอร์สำหรับแอนไอออนหรือโมเลกุลที่เป็นกลางที่น่าสนใจ เช่น กรดอะมิโน หรือนำมาใช้เป็นคะตะลิสต์ ทั้งนี้เนื่องจากผู้วิจัยเล็งเห็นว่าการเกิดการเปลี่ยนแปลงใดๆ จะมีผลมากเมื่อหน่วยพอร์ไฟรินอยู่ใกล้ซับสเตรท



งานวิจัยนี้จะช่วยให้เข้าใจถึงสมบัติเป็นไอออนเซนเซอร์ของบิส-คาลิกซ์[4]-พอร์ไฟริน ซึ่งอาจนำไปประยุกต์ใช้ในงานจริงในการวิเคราะห์แอนไอออนหรือโมเลกุลที่เป็นกลางที่น่าสนใจ อีกทั้งยังเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจในการถ่ายทอดอิเล็กตรอนหรือเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน สามารถนำไปใช้ทำเป็นคะตะลิสต์ที่น่าสนใจได้ ซึ่งอาจนำไปใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมปิโตรเคมีในประเทศไทยได้ อันจะเป็นการช่วยพัฒนาเทคโนโลยีของประเทศไทย

Results

cis-Bis-*p*-*tert*-butylcalix[4]-porphyrin (**1**) and *cis*-biscalix[4]-porphyrin (**2**) were synthesized following to Scheme 1.



Scheme 1 synthetic pathway of biscalix[4]-porphyrin **1** and **2** linked in *cis*-fashion.

1. Synthesis of triethylene glycol ditosylate (**9**)

Into a 100 mL two-necked round bottom flask, 7.51 g (50 mmol) of triethylene glycol, 20.24 g (200 mmol) of triethylamine, 6.11 g (5 mmol) of 4-dimethylaminopyridine and 30 mL of dichloromethane were added. The reaction mixture was chilled in an ice-bath and stirred under nitrogen atmosphere. The solution of 19.06 g (100 mmol) of toluene-4-sulfonyl chloride (TsCl) in 20 mL of dichloromethane was added dropwise. After stirring the reaction mixture for 8 hrs at room temperature, a solution of 3 M hydrochloric acid was slowly added until the solution became acid (pH < 1). The reaction mixture was stirred at room

temperature about 30 min. The reaction mixture was extracted with water (2×25 mL) and the organic layer was separated and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated to dryness under vacuum to provide light yellow oil. The desired product, triethylene glycol ditosylate (**9**), was precipitated by diethyl ether to yield a white precipitate with 86% yield (19.72 g). Mp. = 62-64°C, ¹H NMR spectrum (CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm)) 7.77 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 4 H, SO₂-*o*-ArH), 7.32 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 4 H, SO₂-*m*-ArH), 4.10 (t, *J*_{H-H} = 4.7 Hz, 4 H, OCH₂CH₂OCH₂), 3.60 (t, *J*_{H-H} = 4.7 Hz, 4 H, OCH₂CH₂OCH₂), 3.50 (s, 4 H, OCH₂CH₂OCH₂), 2.42 (s, 6 H, Ar-CH₃); IR spectrum (KBr pellet): 2800-3000 cm⁻¹ (C-H stretching), 1150-1200 cm⁻¹ (C-O-C stretching).

2. Synthesis of 2-(triethylene glycol tosyl)benzaldehyde (**10**)

Into a 250 mL two-necked round bottom flask equipped with a condenser, 1.22 g (10 mmol) of salicylaldehyde, 13.82 g (100 mmol) of potassium carbonate and 200 mL of acetonitrile were added. The reaction suspension was stirred under nitrogen atmosphere for 1 hr and, then, it was heated. A solution of 9.17 g (20 mmol) of triethylene glycol ditosylate (**9**) in 50 mL of acetonitrile was added dropwise. After reflux for 18 hrs, the reaction mixture was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was dried under vacuum. The obtained residue was dissolved in 100 mL dichloromethane and extracted with 3 M hydrochloric acid (2×50 mL). The organic layer was separated off, washed with water (2×50 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvents were evaporated to dryness to provide viscous light yellow oil. The obtained residue was chromatographed on silica gel using 98/2 : dichloromethane/acetone to provide 2-(triethylene glycol tosyl)benzaldehyde (**10**) as a viscous light yellow oil with 44% yield (1.40 g) ¹H NMR spectrum (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm)) 10.47 (s, 1 H, ArCHO), 7.79-7.75 (m, 3 H, ArH and ArH_{Ts}), 7.51 (dt, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1 Hz, ArH), 7.31 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 2 H, ArH_{Ts}), 7.05-6.95 (m, 2 H, ArH), 4.22 (t, *J*_{H-H} = 4.7 Hz, 2 H, ArSO₂OCH₂CH₂O), 4.12 (t, *J*_{H-H} = 4.7 Hz, 2 H, ArOCH₂CH₂O), 3.86 (t, *J*_{H-H} = 4.7 Hz, 2 H, ArOCH₂CH₂O), 3.69-3.59 (m, 6 H, ArOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OTs), 2.24 (s, 3 H, -CH₃)

3. Synthesis of *p*-*tert*-butylcalix[4]-dibenzaldehyde (**11**)

Into a 250 mL two-necked round bottom flask equipped with a condenser, 1.62 g (2.5 mmol) of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene, 5.30 g (50 mmol) of sodium carbonate and 150 mL of acetonitrile

were added. The suspension was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for a hour. Then, it was heated and a solution of 2.0423 g (5 mmol) of 2-(triethylene glycol tosylate)benzaldehyde (**10**) in 50 mL of acetonitrile was added dropwise. The reaction mixture was refluxed for 3 days. After cooling to room temperature, it was filtered. The filtrate was evaporated to dryness under vacuum. The obtained residue was dissolved in 100 mL of dichloromethane and extracted with 3 M of hydrochloric acid until pH<1. The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporate to dryness to provide light yellow viscous oil. The residue was separated on silica gel using as an eluent to give *p-tert*-butylcalix[4]-dibenzaldehyde (**11**) as a yellow viscous oil with 50% (1.40 g). ^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm)) 10.48 (s, 2H, ArCHO), 7.79 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.5, 1.7$ Hz, 2 H, ArH^6CHO), 7.47 (dt, $J_{\text{H-H}} = 6.1, 1.6$ Hz, 2 H, ArH^4CHO), 7.10 (s, 2 H, ArOH), 6.98-6.34 (m, 2 H, ArH^5OCH_2), 6.84 (d, $J_{\text{H-H}} = 3.9$ Hz, 2 H ArH^3OCH_2), 7.02 (s, 4 H, C_4H_9 *m*- ArHOCH_2), 6.73 (s, 4 H, C_4H_9 *m*- ArHOH), 4.34 (d, $J_{\text{H-H}} = 13.0$, 4 H, ArCH_2Ar), 4.13-4.04 (m, 8 H, $\text{OHCArOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.93-3.85 (m, 8 H, $\text{C}_4\text{H}_9\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$), 3.26 (d, $J_{\text{H-H}} = 13.1$ Hz, 4 H, ArCH_2Ar), 1.25 (s, 18 H, $\text{OAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), 0.91 (s, 18 H, $\text{OAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), IR spectrum (KBr pellet): 3300 cm^{-1} (OH stretching), $3025\text{-}3011\text{ cm}^{-1}$ ($\text{sp}^2\text{-C-H}$ stretching), $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ ($\text{sp}^3\text{ C-H}$ stretching), $2700, 2800\text{ cm}^{-1}$ (CHO stretching), 1700 cm^{-1} (C=O stretching), $1600, 1500\text{ cm}^{-1}$ (C=C aromatic stretching)

4. Synthesis of calix[4]-dibenzaldehyde (**12**)

Calix[4]-dibenzaldehyde (**12**) was synthesized by using same procedure as compound **11** but 1.62 g (2.5 mmol) of calix[4]arene, 5.30 g (50 mmol) of sodium carbonate, 150 mL of acetonitrile and 2.0423 g (5 mmol) 2-(triethylene glycol tosylate)benzaldehyde (**10**) were used. After purification by column chromatography (silica gel, 98/2: dichloromethane/acetone), calix[4]-dibenzaldehyde (**12**) was obtained as light yellow viscous oil with 50% (1.40 g). ^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm)) 10.48 (s, 2H, ArCHO), 7.79 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.5, 1.7$ Hz, 2 H, ArH^6CHO), 7.47 (dt, $J_{\text{H-H}} = 6.1, 1.6$ Hz, 2 H, ArH^4CHO), 7.10 (s, 2 H, ArOH), 6.98-6.34 (m, 2 H, ArH^5OCH_2), 6.84 (d, $J_{\text{H-H}} = 3.9$ Hz, 2 H ArH^3OCH_2), 7.02 (s, 4 H, C_4H_9 *m*- ArHOCH_2), 6.73 (s, 4 H, C_4H_9 *m*- ArHOH), 4.34 (d, $J_{\text{H-H}} = 13.0$, 4 H, ArCH_2Ar), 4.13-4.04 (m, 8 H, $\text{OHCArOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.93-3.85 (m, 8 H, $\text{C}_4\text{H}_9\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$), 3.26 (d, $J_{\text{H-H}} = 13.1$ Hz, 4 H, ArCH_2Ar), 1.25 (s, 18 H, $\text{OAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), 0.91 (s, 18 H, $\text{OAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), IR spectrum (KBr pellet): 3300 cm^{-1} (OH stretching), $3025\text{-}3011\text{ cm}^{-1}$ ($\text{sp}^2\text{-C-H}$ stretching),

2800-3000 cm^{-1} (sp^3 C-H stretching), 2700, 2800 cm^{-1} (CHO stretching), 1700 cm^{-1} (C=O stretching), 1500, 1600 cm^{-1} (C=C aromatic stretching).

5. Synthesis of bis-*p*-*tert*-butylcalix[4]-porphyrin (1)

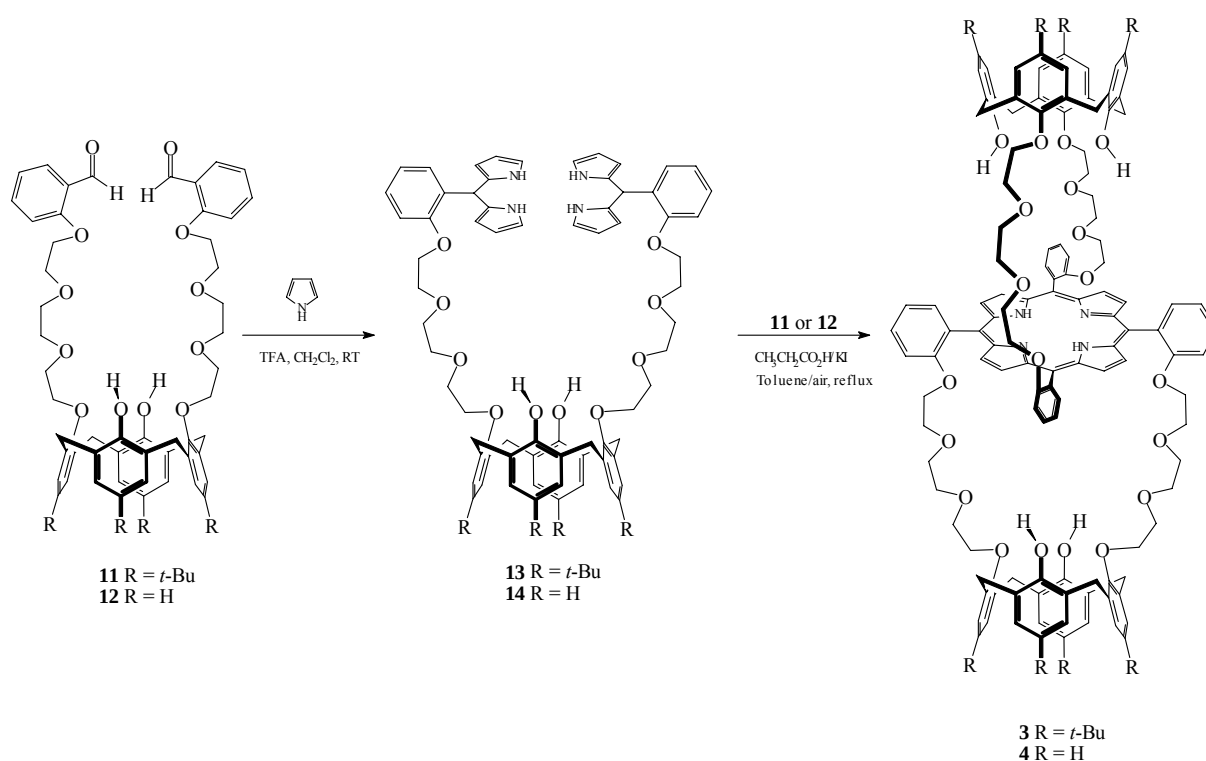
Into a 100 mL two-necked round bottom flask equipped with a condenser, 30 mL (0.4 mol) of propionic acid, 0.05 g (0.8 mmol) of sodium chloride were introduced. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. A solution of 0.45 g (0.4 mmol) of *p*-*tert*-butylcalix[4]-dibenzaldehyde (**11**) in 20 mL toluene was added and a solution of 0.05 g (0.8 mmol) of pyrrole in 10 mL toluene was added dropwise. An additional 20 mL of toluene was added and the reaction mixture was refluxed with vigorous stirring for 2 hrs. The solvents were evaporated off under reduce pressure. The obtained residue was dissolved in 100 mL dichloromethane and extracted with a saturated solution of sodium bicarbonate (2×50 mL). The organic layer was separated and washed with water (2×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and evaporate to dryness to provide light yellow viscous oil. The residue was chromatographed on silica gel using as 98/2 : dicloromethane/ethyl acetate as an eluent to afforded bis-*p*-*tert*-butylcalix[4]-porphyrin (**4**) as a purple solid with 9% yield (0.48 g). Mp. > 270 °C ^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$) 8.74 (d, $J_{\text{H-H}} = 10.4$ Hz, 8 H, $\beta\text{-ArH}_{\text{porphyrin}}$), 7.92 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, 4 H, ArH), 7.70 (t, $J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 4H, ArH), 7.24 (s, 8 H, $m\text{-ArH}_{\text{calix}}$), 6.92 (s, 8 H, $m\text{-ArH}_{\text{calix}}$), 6.74-6.58 (m, 8 H, ArH), 3.98 (d, $J_{\text{H-H}} = 4.6$ Hz, 8 H, ArCH₂Ar), 3.70 (dt, $J_{\text{H-H}} = 9.1$ Hz, 3.5 H, ArOCH₂CH₂O), 3.02-2.82 (m, 16 H, $t\text{Bu-ArOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.03 (d, $J_{\text{H-H}} = 4.6$ Hz, 8 H, ArCH₂Ar), 1.25 (s, 9 H, Ar-*t*-C₄H₉), 0.87 (s, 18 H, HOAr-*t*-C₄H₉); IR spectrum (KBr pellet) : 3457 cm^{-1} (br, N-H and O-H stretching), 2980, 2972 and 2885 cm^{-1} (C-H stretching), 1500, 1450 cm^{-1} (C-C aromatic stretching).

6. Synthesis of biscalix[4]-porphyrin (2)

Biscalix[4]-porphyrin (**2**) was synthesized by using same procedure as compound **1** but 0.45 g (0.4 mmol) of calix[4]-dibenzaldehyde (**12**), 0.05 g (0.8 mmol) pyrrole. After purification by column chromatography (silica gel, 98/2 : dicloromethane/ethyl acetate), calix[4]-porphyrin (**2**) was separated in 9% yield (0.48 g) as a purple solid. Mp. > 270 °C, ^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$) 8.74 (d, $J_{\text{H-H}} = 10.4$ Hz, 8 H, $\beta\text{-ArH}_{\text{porphyrin}}$), 7.92 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, 4 H, ArH), 7.70 (t, $J_{\text{H-H}} =$

6.8 Hz, 4H, *ArH*), 7.24 (s, 8 H, *m-ArH*_{calix}), 6.92 (s, 8 H, *m-ArH*_{calix}), 6.74-6.58 (m, 8 H, *ArH*), 3.98 (d, $J_{H-H}=4.6$ Hz, 8 H, *ArCH*₂*Ar*), 3.70 (dt, $J_{H-H}=9.1$ Hz, 8 H, *ArOCH*₂*CH*₂*O*), 3.02-2.82 (m, 16 H, *t*-Bu-*ArOCH*₂*CH*₂*OCH*₂), 2.03 (d, $J_{H-H}=4.6$ Hz, 8 H, *ArCH*₂*Ar*), 1.25 (s, 36 H, *Ar-t*-C₄H₉), 0.87 (s, 36 H, HO*Ar-t*-C₄H₉); IR สเปกตรัม (KBr pellet) : 3457 cm⁻¹ (br, N-H and O-H stretching), 2980, 2972 and 2885 cm⁻¹ (C-H stretching), 1500, 1450 cm⁻¹ (C-C aromatic stretching).

For biscalix[4]-porphyrin **3** and **4** which linked in a *trans*-fashion were synthesized following scheme 2.



Scheme 2 Synthetic pathway of *trans*-biscalix[4]-porphyrin **3** and **4**.

7. Synthesis of calix[4]-bisdipyrromethane (**14**)

A 25 mL round bottom flask sealed with rubber septum and wrapped with aluminum foil containing 1.44 g (1.60 mmol) 1,3-calix[4]-dialdehyde (**12**) and 11 mL (160 mmol) of pyrrole was bubbled with nitrogen for 15 min. 25 μ L (0.32 mmol) of trifluoroacetic acid (TFA) were added via

microsyringe. The reaction solution was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for 15 min. The reaction was monitored by TLC where compound **14** gave a reddish rose with liquid bromine. The reaction was quenched with 20 mL saturated solution of sodium bicarbonate. The organic layer was separated and the aqueous layer was washed with dichloromethane. The combined organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated to dryness. The obtained residue was separated on silica gel using 98/2: dichloromethane/ethyl acetate as eluent. Calix[4]-bisdipyrrolemethane (**14**) was obtained as a light brown viscous oil with 71 % yield (1.28 g). ^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$) 8.88 (s(br), 4 H, **NH**), 7.70 (s, 2 H, **OH**), 7.26 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 2 H, **ArH**), 7.20 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 2 H, **ArH**), 7.10 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 4 H, **ArH**), 6.93 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 2 H, **ArH**), 6.87 (d, $J_{\text{H-H}} = 5.6$ Hz, 4 H, **ArH**), 6.78-6.69 (m, 10 H, **ArH**), 6.67 (d, $J_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz, 4 H, **ArH_{pyrrole}**), 6.12 (t, $J_{\text{H-H}} = 2.8$ Hz, 4 H, **ArH_{pyrrole}**), 5.96 (s, 4 H, **ArH_{pyrrole}**), 5.68 (s, 2 H, **ArH_{pyrrole}**), 4.41 (d, $J_{\text{H-H}} = 13.0$ Hz, 4 H, **ArCH₂Ar**), 4.11-4.08 (m, 4 H, **OCH₂**), 3.93-3.89 (m, 8 H, **OCH₂**), 3.88-3.84 (m, 4 H, **OCH₂**), 3.76-3.64 (m, 4 H, **OCH₂**), 3.37 (d, $J_{\text{H-H}} = 13.0$ Hz, 4 H, **ArCH₂Ar**).

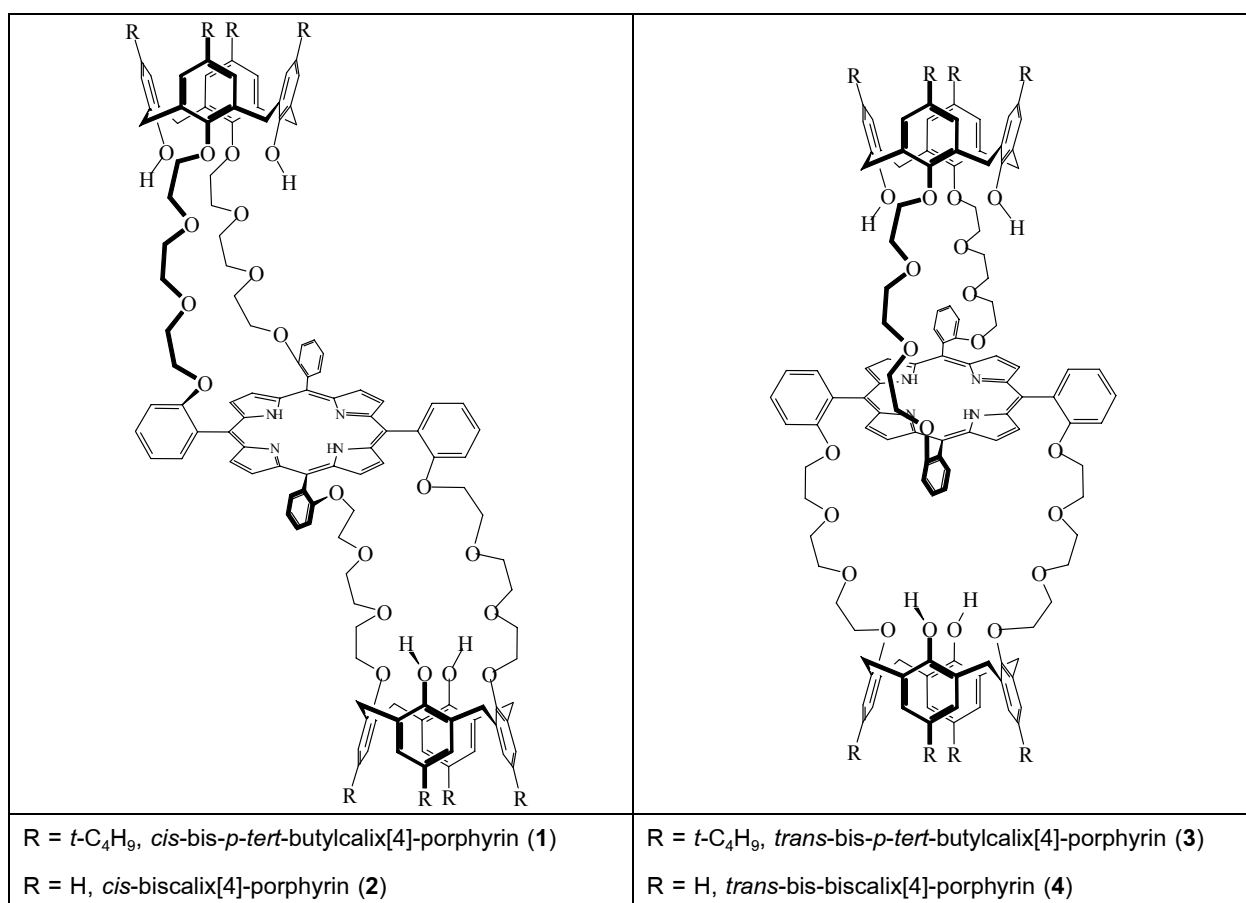
8. Synthesis of *trans*-biscalix[4]-porphyrin (**4**)

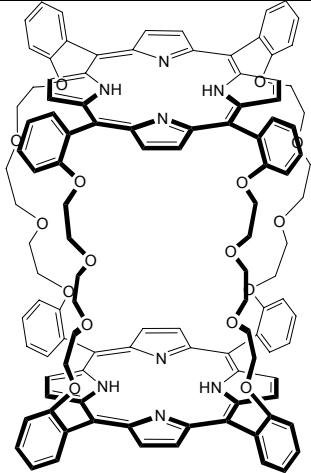
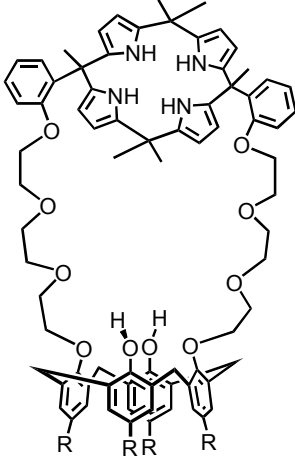
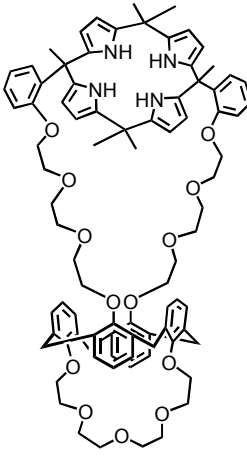
Into a 100 mL round bottom flask sealed with rubber septum and wrapped with aluminum foil, 0.26 g (0.23 mmol) of calix[4]-bisdipyrrolemethane (**14**), 0.21 g (0.23 mmol) of 1,3-calix[4]-dialdehyde (**12**) and 50 mL of dichloromethane were added. The reaction mixture was purged with nitrogen for 15 min and, then, 6.4 μL (5 μmol) of boron trifluoride etherate was added. The reaction mixture was stirred overnight under nitrogen atmosphere and, then, 0.21 g (0.92 mmol) of dicyanodichloroquinone (DDQ) was added. The reaction mixture was stirred for additional 2 hrs. The solvent was removed under pressure to provide a dark residue. The residue was purified on silica gel using 95/5: dichloromethane/acetone as eluent to afford *trans*-biscalix[4]-porphyrin (**4**) a purple solid with 24 % yield (0.11 g). ^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$) 8.83 (s, 8 H, β -**ArH_{porphyrin}**), 7.88 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 4 H, **ArH**), 7.72 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 4 H, **ArH**), 7.30 (s, 4 H, **OH**), 7.15 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 4 H, **ArH**), 6.86 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 8 H, **ArH**), 6.76 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 8 H, **ArH**), 6.68 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 4 H, **ArH**), 6.52 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 4 H, **ArH**), 3.67-3.66 (m, 8 H, **OCH₂**), 3.56 (d, $J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, 8 H, **ArCH₂Ar**), 2.95 (d, $J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, 8 H, **ArCH₂Ar**), 2.81-2.79 (m, 8 H, **OCH₂**), 2.30 (s(br), 8 H, **OCH₂**), 1.95-1.92 (m, 16 H, **OCH₂**), 1.56-1.54 (m, 8 H, **OCH₂**), 1.30 (s, 8 H, **OCH₂**). Mp. > 270 $^{\circ}\text{C}$.

เอกสารอ้างอิง

1. Ludwig, R. *Fresenius J. Anal. Chem.* 2000, 367, 103 - 128.
2. Biesaga, M.; Pyrżyńska, K.; Trojanowicz, M. *Talanta* 2000, 51, 209-224.
3. De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. *Cat. Today* 2000, 57, 105-114.
4. Shoichi, S.; Seiji, S.; Yasuyuki, S.; Choichiro, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, 39, 1256 – 1259.
5. Gutsche, C.D. "Calixarenes"-Monographs in Supramolecular Chemistry, J.F. Stoddart (Ed.) The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989.
6. Calixarenes-A Versatile Class of Macrocyclic Compounds, J. Vicens, V. Bohmer (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1991.
7. A. Pochini, R. Ungaro, "Calixarenes and Related Hosts"-Comprehensive Supramolecular Chemistry, J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol, F. Vogtle (Executive Eds.) , J.-M. Lehn (Chairman of the Editorial Board), Elsevier Science Ltd., 1996.
8. van Loon, J.-D.; Verboom, W. ; Reinhoudt, D.N. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1992, 24, 437.
9. Asfari, Z.; Pappalardo, S.; Vicens, J. *J. Inc. Phenom., Mol. Recogn.*, 1992, 14, 189.
10. Pulpoka, B.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 6315.
11. Rudkevich, D.M.; Mercer-Chalmers, J.D.; Verboom, W.; Ungaro, R.; de Jong, F.; Reinhoudt, D.N. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 6124.
12. Pulpoka, B.; Asfari, Z.; and Vicens, J. *Tetrahedron Letters*, 1996, 8747.
13. Pulpoka, B.; Jamkratoke, M.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 9167.
14. "The Porphyrin Handbook", Karl M. Kadish , K.M.; Smith , K.M.; Guillard R. (Editors), Academic Press, New York, 1999.
15. Merlau, M.L.; Grande, W.; Nguyen, S.T.; Hupp, J.T. *J. Mol. Cat A: Chem.*, 2000, 156, 79.
16. Wang, X.-Q.; Gao, S.; Cao, C.-S.; Yu, L.-X.; Guo, J.-F.; Cao, Z .-X. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 1998, 2, 209.
17. Macdonald, I.J.; Dougherty, T.J. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2001, 5, 105.
18. Asfari, Z.; Vicens, J.; Weiss, J. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 627.
19. Rudkevich, D.M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 7131.
20. Rudkevich, D.M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 6585.

21. Nagasaki, T.; Fujishima, H.; Shinkai, S. *Chem. Lett.*, 1994, 989.
22. Nagasaki, T.; Fujishima, H.; Takeuchi, M.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 1995, 1883.
23. Milbradt, R.; Weiss, J. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 2999.
24. Arimura, T.; Brown, C.T.; Springs, S.L.; Sessler, J.L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1996, 2293.
25. Kawaguchi, M.; Ikeda, A.; Hamachi, I.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 8245.



		
<i>tetrakis</i>(triethylene glycol)- bisporphyrin (5)	R = <i>t</i>-C₄H₉, 1,3-<i>p</i>-<i>tert</i>- butylcalix[4]-calix[4]pyrrole (6) R = H, 1,3-calix[4]- calix[4]pyrrole (7)	1,3-alternate-calix[4]-crown-5- calix[4]pyrrole (8)

ลงนาม

(นายบัญชา พูลโกตา)

หัวหน้าโครงการ

วันที่ 26 กุมภาพันธ์ 2552

Calix[4]arene-strapped Calix[4]pyrrole and Crown-5 as a Potassium Fluoride Receptor

Songtham Ruangchaithaweesuk¹, Nongnuj Muangsin¹, Palangpol Kongseeree², Shavang Pakavatchai³, Saowalux Fuangswadi¹, Thawatchai Tuntulani¹, Buncha Pulpoka^{1,*}

¹Supramolecular Chemistry Research Unit and Organic Synthesis Research Unit, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

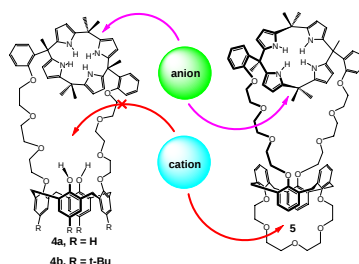
²Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400 Thailand.

³Department of Chemistry, Faculty of Science, Prince of Songkhla University, Songkhla, 90110, Thailand.

buncha.p@chula.ac.th

Received Date (will be automatically inserted after manuscript is accepted)

ABSTRACT



Calix[4]arene-calix[4]pyrrole (4a), *p*-*tert*-butylcalix[4]arene-calix[4]pyrrole (4b) and 1,3-alternate-calix[4]arene-calix[4]pyrrole-crown-5 (5) have been synthesized and characterized by ¹H, ¹³C NMR, Mass, elemental analysis and X-ray single crystal analysis. The ion-pair binding studies revealed that ligand 4a showed strong binding with F⁻ and Cl⁻, but could not accommodate K⁺, while ligand 5 act as an ion pair receptor. It was also demonstrated that K⁺ was encapsulated by the crown ether moiety whereas F⁻ was bound with calix[4]pyrrole unit. The different behaviors of F⁻ binding were found. For ligand 4a, the F⁻ was accommodated in an exo-fashion whereas, in ion-pair receptor 5, the F⁻ was encapsulated inside the cavity by calix[4]pyrrole unit (endo-fashion).

Recognition of ion pair is one of the most interesting subject in recent years. The design and synthesis of synthetic ion pair receptors possessing high affinity and adequate selectivity for various targeted substrates represents an ongoing challenge in the area of supramolecular chemistry.¹ The ion pair receptor

composes of cation and anion binding sites held together in a close proximity or grafted on a molecular framework to provided contact ion pair or spatially separated ion pair receptor respectively.² The former system may exhibit

(1) (a) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*; WCH: Weinheim, Germany, **1995**. (b) Sessler, J. L.; Gale, A. P.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2006**. (c) Davis, A. P.; Sheppard, D. N.; Smith,

B. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 348. (d) Sisson, A. L.; Shah, M. R.; Bhosale, S.; Matile, S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 1269. (e) Pfeifer, J. R.; Reiss, P.; Koert, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 501. (f) Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2723.

(2) (a) Kirkovits, G.J.; Shriver, J.A.; Gale, P.A. Sessler, J.L. *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* **2001**, 41, 69. (b) Kaewtong, C.; Fuangswadi, S.; Muangsin, N.; Chaichit, N.; Vicens, J.; Pulpoka B. *Org. Lett.* **2006**,

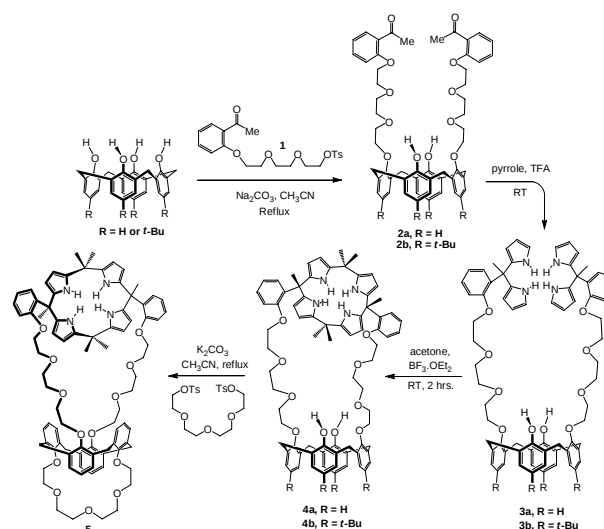
allosteric effect more than the latter and its selectivity toward anion depends on the metal ion bounded³ or vice versa. By contrast, the spatially separated ion pair receptor possesses less allosteric effect and its selectivity depends mainly on the intrinsic properties of binding units.^{2c} Nowadays, the simultaneous analysis of ion pair has increasing request in order to response to basic needs of analysis; accuracy, rapidity, economy and simplicity of the method. A need for simultaneous determination of potassium and fluoride ions in a carries and dentinal hypersensitivity prevented toothpaste is still seeking for a suitable method.⁴

Calix[4]arene is a very attractive scaffold that can be used as a platform for designing more sophisticated structure for binding ions and neutral molecules.⁵ Thus, several neutral ditopic receptors binding cooperatively metal ions and their counterions have been developed from calix[4]arenes.⁶ As calix[4]-crown-5 is well-known to be a very high K^+/Na^+ selective receptor⁷ and calix[4]pyrrole has been identified as one of the most attractive hosts for the binding of fluoride anions,⁸ they are aimed to be integrated on the same molecular scaffold to provide a highly selective potassium and fluoride receptor to use in simultaneous potassium and fluoride determination.

Herein, we describe the synthesis of receptor **4a**, **4b** and **5** including their coordination behavior toward anions and cations. The synthesis was started by preparation of 2-(8-tosyltriethyleneglycol)acetophenone (**1**), an alkylating agent for calix[4]arene, by reacting triethylene glycol ditosylate with 2-hydroxyacetophenone using excess K_2CO_3 as base in acetonitrile (30% yield). A distal disubstitution of calix[4]arene or *p*-*tert*-butylcalix[4]arene by 2 equiv. of **1** using K_2CO_3 as a base in acetonitrile gave **2a** (85%) and **2b** (63 %). 25,27-Calix[4]-bis-dipyrromethane (**3a** and **3b**) were obtained by direct condensation between **2a**, **2b** and pyrrole using TFA as catalyst in dried CH_2Cl_2 for 15 min in 61% and 35% yields respectively. Compounds **3a** and **3b** were cyclized by acetone in the presence of $BF_3 \cdot OEt_2$ as catalyst to afford the desired receptors **4a** (37%) and **4b**

(33%). In both compounds, calix[4]arene unit exists in cone conformation due to a presence of doublet signals of $ArCH_2Ar$ at 3.39, 4.40 and 3.33, 4.36 ppm ($J_{H-H} = 13.0$ Hz) for **4a** and **4b**, respectively. The synthesis of compound **5** was accomplished by the reaction **4a** with tetraethylene glycol ditosylate in an excess of K_2CO_3 in refluxing acetonitrile for 3 days. The obtained residue was separated by column chromatography to provide a white solid of **5** (68%). MALDI-TOF MS, 1H -NMR and elemental analysis were in good agreement with the proposed structure of desired products **4a**, **4b** and **5**.

Scheme 1. Synthesis of receptors **4a**, **4b** and **5**.



(11) X-ray data were collected on a Bruker SMART CCD area detector. The crystal structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically, and hydrogen atoms were refined using the riding model. All calculations were performed using a crystallographic software package, WinGX v1.64.05. Crystal data for **4a**: $C_{78}H_{86}N_4O_{12}$, $M_r = 1424.90$, monoclinic, space group $P2_1/m$, $a = 18.7183(9)$ Å, $b = 19.1141(9)$ Å, $c = 19.5849(9)$ Å, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 96.4980(10)^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$, $V = 6962.1(6)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{calc} = 1.213$ g dm⁻³, $2\theta_{max} = 25^\circ$, Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å), $\mu = 0.082$ mm⁻¹, θ - ω scans, $T = 293(2)$ K, 66366 independent reflections, 12256 unique reflections ($I > 2.0\sigma(I)$), 870 refined parameters, $RI = 0.1080$, $Rw = 0.2995$, $\Delta\rho_{max} = 2.386$ e Å⁻³, $\Delta\rho_{min} = -0.327$ e Å⁻³; CCDC 638262. See Supporting Information for crystallographic data in CIF format.

8, 1561. (c) Sessler, J.L.; Kim, S.K.; Gross, D.E.; Lee, C.-H.; Kim, J.S.; Lynch, V.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13162.

(3) Mahoney, J.M.; Beatty, A.M.; Smith, B.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5847.

(4) Pérez-Olmos, R.; Soto, J.C.; Zárate, N.; Díez, I. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*, 170.

(5) (a) Lumetta, G. J.; Rogers, R. D.; Gopalan, A. S. "Calixarenes for separations" American Chemical Society, Washington, DC, **2000**. (b) "Calixarenes 2001", Asfari, Z.; Böhrer, V.; Harrowfield, J. (Eds), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**.

(6) (a) Tumcharern, G.; Tuntulani, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Kilburn, J. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4971. (b) Tongraung, P.; Chantarasiri, N.; Tuntulani, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 29. (c) Webber, P. R. A.; Beer, P. D. *Dalton Trans.* **2003**, 2249. (d) Nabeshima, T.; Saiki, T.; Iwabuchi, J.; Akine, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5507.

(7) Ghidini, E.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Harkema, S.; El-Fadl, A.A.; Reinhoudt, D.N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6979.

(8) (a) Gale, P. A.; Anzenbacher Jr., P.; Sessler, J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 57. (b) Sessler, J. L.; Gale, P. A. in *The Porphyrin Handbook*, Vol. 6 (EDS.: Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R.) Academic Press, Sandiego, **2000**, chap.45. (c) Sessler, J. L.; Anzenbacher Jr. P.; Mitaji, H.; Jursikova, K.; Bleasdale, E. R.; Gale, P. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3471.

Figure 1. ORTEP drawing of **4a**. Displacement ellipsoids are scaled to the 50% probability level.

The solid structure of **4a**,¹¹ calix[4]arene unit was in a pinched cone conformation stabilized by two O-H of calix[4]arene unit. In contrast to calix[4]arene platform, the calix[4]pyrrole unit adopted in a 1,3-alternate conformation and showed hydrogen bonding of pyrrolic N-H to oxygen of glycolic chain which led calix[4]pyrrole to bend down to calix[4]arene unit and destroy the symmetry of the molecule in Figure 1.

The complexation studies of the synthesized ligands **4a** and **5** were carried out with TBAX and potassium salts by using ¹H-NMR and UV-vis spectroscopies.

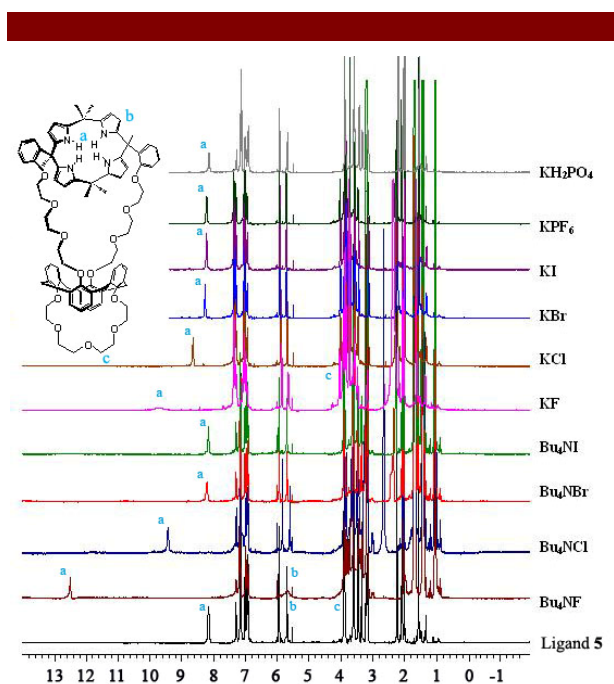
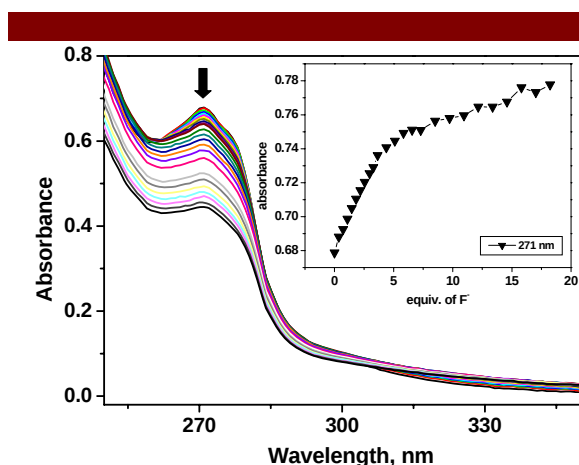


Figure 2. ¹H NMR spectra (400 MHz) of complexes obtained upon addition of NBu₄⁺X⁻ and K⁺X⁻ (10 equiv.) into a CDCl₃:CD₃CN (1:9) solution of **5**.

The ability of **4a** and **5** to include anions were investigated by ¹H NMR spectroscopy. Deuterated solutions of **4a** and **5** were reacted with 10 equiv of tetrabutylammonium halides (NBu₄⁺X⁻) and potassium salts. All of the resulting ¹H NMR spectra (see Figure 2

and S1 in the Supporting Information (S.I.)), significant chemical shifts were observed with F⁻, Cl⁻, KF and KCl, while, according to ¹H NMR spectra, no changes of the free ligand were found for the rest of the anions and salts investigated (Br⁻, I⁻, KBr, KI and KPF₆).

The downfield shift of NH signal in both receptors complexing with F⁻ ion were greater than that of with Cl⁻ ion implying that receptor **4a** and **5** interacted with F⁻ ion stronger than Cl⁻ ion. In addition, the β-pyrrolic signals of the free ligand became a broad signal upon complexation with Bu₄NF, but did not change with Bu₄NCl. This implied that the conformation of the calix[4]pyrrole moiety changed from 1,3-alternate to cone conformation upon complexation with Bu₄NF as previous reported for F⁻ ion complexation.¹² The conformation change upon complexation with with Bu₄NCl was not observed. According to ¹H NMR titration experiments, the association constants (*K_a*) were estimated by using the EQNMR computer program.¹³ The finding revealed that *K_a* of **5** with fluoride anion and chloride anion were 1721 and 457 M⁻¹ in 1:1 (ligand:receptor)¹⁴, respectively but could not interpret *K_s* of ligand **4a** in this technique. Titration profiles are presented in Figure S6, S7 and S8. However, in the case of **4a**•F⁻, the complex was observed which indicated that calix[4]pyrrole unit could accommodated F⁻ when TBA⁺ acted as a counter cation which occurred in an exo-fashion and made cation located outside the cavity. The results corresponded to the anion binding ability of the calix[4]pyrrole-parent system.¹⁵ To further proved, UV-vis spectroscopy was employed to evaluate the binding abilities of ligands with anions (see Figure 3 and Figure S3 in S.I.). In all cases, hypochromic shifts were observed upon addition of TBA⁺X⁻ into solutions of **5** and **4a**. The stoichiometries and stability constants of the complexes were refined by the SIRKO program¹⁶ and showed 55,793 M⁻¹ and 2,328 M⁻¹ with F⁻ for **4a** and **5**, respectively.



- (12) Gale, P.A.; Sessler, J.L.; Král, V. *Chem. Commun.* **1998**, 1.
- (13) Hynes, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311.
- (14) Ligand-to-anion stoichiometries were determined from Job's plots as showed Figure S2 in supporting information.
- (15) Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Kral, V.; Lynch, V. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140.
- (16) Vetrogon, V. I.; Lukyanenko, N. G.; Schwing-well, M. J.; Arnaud-Neu, F. *Talanta* **1994**, *41*, 2105.

Figure 3. Spectral change in the UV-vis absorption of **5** ($C_L = 8.30 \times 10^{-5}$ M) upon addition of F^- ($C_A = 0.87 \times 10^{-3}$ M) in CH_3CN ($0 \leq C_A/C_L \leq 18.5$).

Moreover, ligand **4a** and **5** were also studied the complexation to be a heteroditopic receptor by various potassium salts, (i.e., KF, KCl, KBr, KI, KH_2PO_4 , KPF_6). The complexation studies showed that calix[4]arene-calix[4]pyrrole (**4a**) could not act as ion pair receptor because ligand **4a** could not bind K^+ with its glycol chains as seen in the case of complexations of ligand **4a** with KPF_6 and potassium picrate as demonstrated in Figure 1 and S4. This might be due to that the cavity of **4a** is too large for K^+ and some of the oxygen lone pairs are pointing outwards¹⁷ (Figure 1). In addition, calix[4]pyrrole moiety could no longer bind F^- when there was K^+ as a counter ion. In the other hand, ligand **5** can behave as heteroditopic receptors able to simultaneously encapsulate K^+ in the crown ether loop not in the triethylene glycol linkage¹⁸ which is suitable cavity size for binding potassium ion¹⁹. Moreover, it interacted with F^- stronger than other putative anionic guests (viz. Cl^- , Br^- , I^- , $H_2PO_4^-$ and PF_6^-). These may be due to the ability of fluoride anion that can form a strong hydrogen bonding with calix[4]pyrrole.

In the case of complexation with potassium salts, the anions located in cavity containing calix[4]pyrrole of **5** (endo complex) to compensate the charge separation and observed unchange conformation of calix[4]pyrrole. Whereas, using tetrabutylammonium salts in the presence of KPF_6 (potassium cation resided in the crown ether loop), the anions were bound by calix[4]pyrrole unit and the 1,3-alternate-to-cone conformation change of calix[4]pyrrole was observed in the case of fluoride ion (Figure 4).

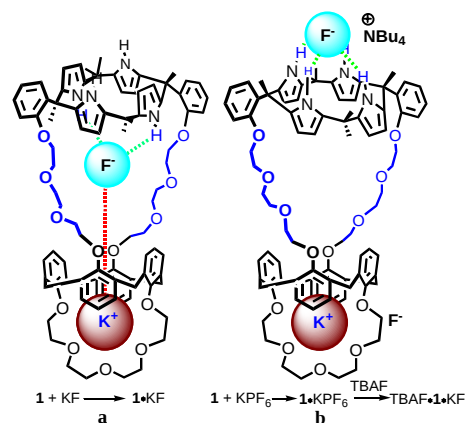


Figure 4. The proposed complex structure of (a) ligand **5** with Bu_4NF in the presence of KPF_6 and (b) ligand **5** with KF .

Indeed, 1H -NMR spectra Figure S9, upon addition of 0-1 equiv. of Bu_4NF into a solution of complexes **5**• KPF_6 , the displacement of NH protons signal was not observed which indicates the complexation of **5** with F^- was not occurred. But after addition 1.0-2.0 equiv. of Bu_4NF , the NH signal showed a obviously slightly downfield shift. This result shows the exchange anion mechanism (PF_6^- to F^- before complexation following conformation change which confirmed by the coalesce of two sharp singlets of β -pyrrolic protons at 5.93 and 5.72 ppm. In conclusion, the hybrid receptors **5**, **4a** and **4b** containing both anion (calix[4]pyrrole) and cations (crown, calix[4]arene, glycol chain) were synthesized. The complexation with TBAF and KF showed that ligand **5** and **4a** could be an anion receptors, especially for F^- . Only ligand **5** could act as an ion pair receptor. Interestingly, the conformation of calix[4]pyrrole can be controlled by the type of potassium salts. 1,3-alternate conformation of calix[4]pyrrole was shown by using KF which induces endo-complex type of anions. In contrast, **5** complexes with KPF_6 , followed by Bu_4NF , makes possible cone conformation of calix[4]pyrrole and exo-complex which has TBA^+ as a counter ion.

Acknowledgment. The authors gratefully acknowledge the Thailand Research Fund (RSA/06/2545) and Chulalongkorn University (90th Anniversary Fund from Rachadapiseksompod Endowment) for financial support. We also thank Assistant Prof. Dr. Polkit Sangvanich for MALDI-TOF MS analysis.

Supporting Information Available: Experimental procedures and characterization data for all new compounds including NMR spectra, spectroscopic data and crystal structure of calix[4]arene-calix[4]pyrrole (**4a**) (CIF) are available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

(17) (a) Abidi, R.; Asfari, Z.; Harrowfield, J. M.; Sobolev, A. N.; Vicens, J. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 183. (b) Asfari, Z.; Harrowfield, J. M.; Sobolev, A. N.; Vicens, J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 757.

(18) From the complexation of ligand **5** with potassium picrate and KPF_6 , the signals of glycolic chain of the crown ether loop at 3.22 and 3.38 ppm disappeared and detected the new signals at 3.78 and 4.09 ppm, the doublet of the Ar-H of the calix[4]arene at 7.17 ppm disappeared and the new signals at 7.01 and 7.38 ppm were found instead are demonstrated in Figures 2 and S5.

(19) Kim, J. S.; Rim, J. A.; Shon, O. J.; Noh, K. H.; Kim, E. H.; Cheong, C.; Vicens, J. *J. Incl. Phenom.* **2002**, *43*, 51.

Graphical Abstract

To create your abstract, type over the instructions in the template box below.
Fonts or abstract dimensions should not be changed or altered.

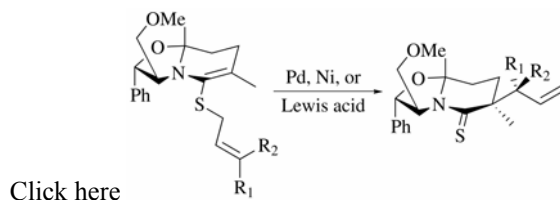
Type the title of your article here

Authors' names here

Departmental address here

Click here to include graphical abstract text.

Leave this area blank for abstract info.





Pergamon

TETRAHEDRON
LETTERS

Concise synthesis of bisporphyrins and their C₆₀ complexes

Thanit Praneenarat, Saowarux Fuangsawadi, Buncha Pulpoka*

Supramolecular Chemistry Research Unit and Organic Synthesis Research Unit, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

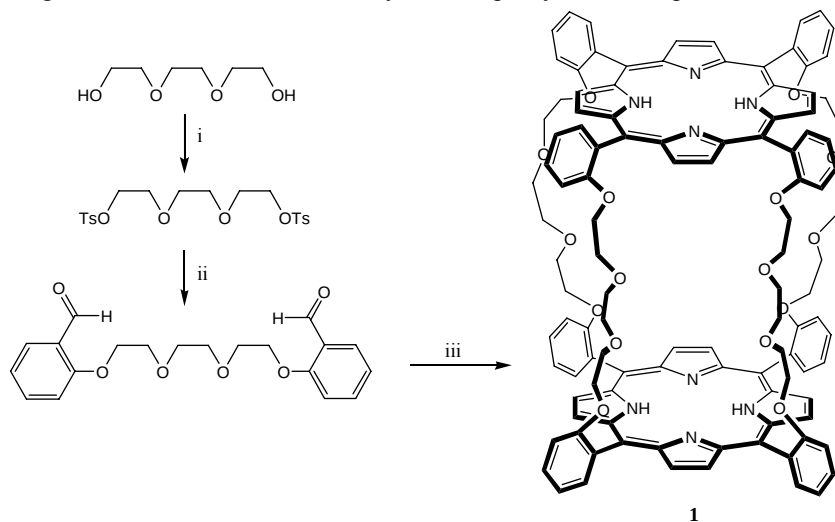
Abstract— Bisporphyrin **1** and its zinc complex (**Zn₂1**) were synthesized. The inclusion of C₆₀ by both hosts were studied by UV-vis spectroscopic titrations. It was found that association constant of C₆₀ with bisporphyrin **1** was $>10^7$ and was higher than its zinc complex (1.26×10^6). This may attribute from more rigid structure of the cavity which enhances the ability to encapsulate C₆₀.

Porphyrin-Fullerene interaction has long been extensively investigated and utilized in many applications¹⁻⁵. Many studies showed surprising strong interactions which are attributed from π - π interactions⁶. Compared with porphyrin, those traditional concave hosts, e.g., calixarene cannot gain such a strong interaction with fullerene⁷.

Consequently, porphyrin and fullerene were sought for many applications arising from this interaction. Many

photochemical, photophysical and electrochemical properties of porphyrin, fullerene-porphyrin dyads can be constructed to investigate the photoinduced electron transfer (PET) process^{10,11} which is of great importance in many biological systems.

As stated above, the interaction between porphyrin and fullerene can be enhanced in “sandwich” model like bisporphyrins. As expected, the more rigid structure the host



Scheme 1. Reagent and Conditions: (i) TsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 3 h, (ii) Salicylaldehyde, K₂CO₃, CH₃CN, reflux, 72 h, (iii) pyrrole, K₂CO₃, propionic acid : toluene (3:10), air reflux, 12 h

groups' studies showed that fullerenes are excellent electron acceptors, i.e., they can accept electrons up to six electrons^{8,9}. Therefore, combined with known

is, the stronger interaction can be observed^{2,12-14}. Unfortunately, many bisporphyrins can be synthesized only

*Corresponding author. Tel.: +66-2-218-7643; fax: +66-2-254-1309; e-mail: Buncha.P@chula.ac.th.

Keywords : bisporphyrin, fullerene, synthesis, complexation

in long and tedious ways, thereby discouraging to study many fascinating properties of these dyads further.

We reported herein a concise synthetic methodology which can obtain the final product (**1**) within 3 steps and needs only one chromatographic separation step as illustrated in scheme 1¹⁵. Also, the zinc-porphyrin complexes could be synthesized easily with known condition as in many previous works¹⁶.

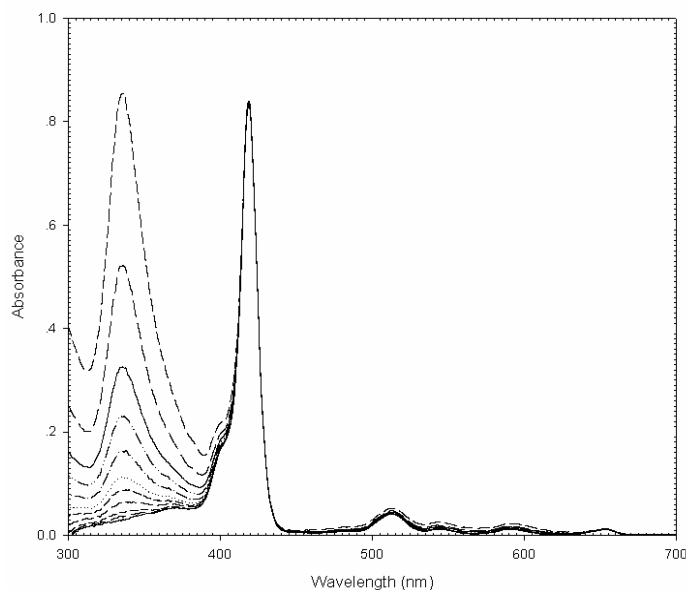


Fig 1. UV-vis titration of **1** with C_{60} (0, 0.14, 0.27, 0.55, 0.96, 1.37, 2.20, 3.29, 4.94, 8.24 and 13.73 equivalent respectively.)

Log K ≥ 7

UV-vis titration of **1** and **Zn₂1** with C_{60} to obtain association constants revealed an interesting result¹⁷ (Fig.1 and Fig.2). With **1**, C_{60} can form highly strong complexes than any previous results¹⁸. This may be because of, compared to bisporphyrins of Aida's work,¹⁴ two additional pillars which can increase the ability to encapsulate C_{60} into the cavity. **Zn₂1** exhibited the ordinary association

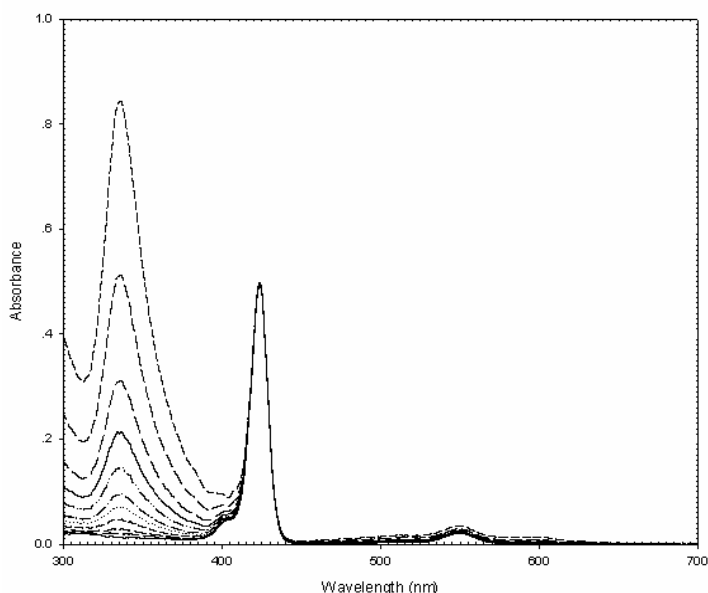


Fig 2. UV-vis titration of **Zn₂1** with C_{60} (0, 0.11, 0.22, 0.56, 0.89, 1.34, 2.01, 3.13, 4.47, 7.83 and 13.42 equivalent respectively.)

Log K = 6.10

constant compared to previous studies. Apparently, the association constant of **Zn₂1** with C_{60} is substantially lower than that of **1** which is consistent with preceding results^{14,19}, i.e. the K values of metal complexes are usually lower than those of free base ligands due to more rigidity of hosts, thereby decreasing contact area between host and C_{60} .

In conclusion, we reported another intriguing bisporphyrins which can exhibit the exceptionally strong interaction with C_{60} especially in case of free base ligand. The most interesting feature of this compound is the ease of synthesis, making it attractive for using in application of molecular separation. Structural modification on this compound and further study of electrochemical properties are in progress.

Acknowledgments

We are deeply grateful for the financial support by the Thailand Research Fund (RSA/06/2545) and National Science and Technology Development Agency (NSTDA) through Junior Science Talent Project (JSTP).

References and Notes

- Wang, Y. B.; Lin, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6072.
- Sun, D.; Tham, F. S.; Reed, C. A.; Chaker, L.; Burgee, M.; Boyd, P. D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10704.
- Guldi, D. M.; Luo, C.; Prato, M.; Troisi, A.; Zerbetto, F.; Scheloske, M.; Dietel, E.; Bauer, W.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9166.
- Fukuzumi, S.; Imahori, H.; Yamada, H.; El-khouly, M. E.; Fujitsuka, M.; Ito, O.; Guldi, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2571.
- Shoji, Y.; Tashiro, K.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6570.
- Boyd, P. D. W.; Hodgson, M. C.; Chaker, L.; Rickard, C. E. F.; Oliver, A. G.; Brothers, P. J.; Bolskar, R.; Tham, F. S.; Reed, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10487.
- Fox, O. D.; Drew, M. G. B.; Wilkinson, E. J. S.; Beer, P. D. *Chem. Commun.* **2000**, 391.
- Allemand, P. M.; Koch, A.; Wudl, F.; Rubin, Y.; Diederich, F.; Alvarez, M. M.; Anz, S. J.; Whetten, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1050.
- Dubois, D.; Kadish, K. M.; Flanagan, S.; Haufler, R. E.; Chibante, L. P. F.; Wilson, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4364.
- El-Khouly, M. E.; Ito, O.; Smith, P. M.; D'Souza, F. *J. Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2004**, 79.
- D'Souza, F.; Ito, O. *Coordination Chemistry Reviews* **2005**, In Press.
- Duhić, M.; Lhoták, P.; Stibor, I.; Petříčková, H.; Lang, K. *New J. Chem.* **2004**, 28, 85.
- Kubo, Y.; Sugasaki, A.; Ikeda, M.; Sugiyasu, K.; Sonoda, K.; Ikeda, A.; Takeuchi, M.; Shinka, S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 925.
- Zheng, J. Y.; Tashiro, K.; Hirabayashi, Y.; Kinbara, K.; Saigo, K.; Aida, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1857.
- General Procedure to Synthesize 1*: Triethylene glycol (3.34 mL, 25 mmole) was stirred in 50 mL of CH_2Cl_2 . Then, tosyl chloride (9.53 g, 50 mmole) in 50 mL of CH_2Cl_2 was added

dropwise by an addition funnel. Triethylamine (10.50 mL, 75 mmole) and DMAP (catalyst amount) were also added as a base and catalyst, respectively. After 3 hours, the crude product was extracted with $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ solution and then evaporated to some extent. Diethyl ether was then added and the mixture was cooled in an ice bath. The white solid was soon precipitated out of the solution and collected from the filtration to obtain triethylene glycol ditosylate (9.13 g, 80% yield). Subsequently, K_2CO_3 (16.48 g, 0.12 mole) was stirred in 200 mL of CH_3CN for 10 minutes. Salicylaldehyde (6.25 mL, 0.060 mole) was then added to the solution as well as the last product (9.13 g, 0.02 mole). The solution was refluxed for 26 hours and then extracted with $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ to remove excess salicylaldehyde. The solution was then evaporated to obtain triethylene glycol disalicylaldehyde (6.52 g, 91.4 %). Dialdehyde (4.23 g, 0.012 mole) and pyrrole (1.57 mL, 0.024 mole) were then mixed in propionic acid-toluene (3:10, 260 mL) mixture and allowed to reflux overnight. NaCl (1.38 g, 0.024 mole) was also added as an additive. Then, the mixture was evaporated to eliminate excess propionic acid as well as toluene. The crude was subsequently extracted with $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq})}$ and subjected to column chromatography (5% acetone, 95% CH_2Cl_2) to obtain **1** (0.47 g, 8.76 % yield) as the first red-violet band.

16. **1** (0.18 g, 0.10 mmole) was mixed with $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.78 mmole) in 30 mL of dried CH_2Cl_2 . Triethylamine (3 drops) was added as a base and the mixture was stirred overnight at room temperature. 0.090 g (45 %) of **Zn₂.1** was then obtained from column chromatography (5% acetone, 95% CH_2Cl_2).
17. *Procedure of UV-vis spectral experiments* : The ligand stock solutions and C_{60} stock solution were prepared by dissolution of weighed amount of each compounds (the concentrations of the ligands were about 1×10^{-4} M and the ligands were diluted to 10^{-6} M before the titrations). Titrations of **1** with C_{60} and **Zn₂.1** with C_{60} were performed in spectrophotometric cell of 1 cm by recording UV-vis spectra after adding certain amounts of C_{60} into these ligands. The spectra were recorded from 300 to 700 nm at room temperature with a varian spectrophotometer. The final C_{60} -to-ligand ratios were about 20. The association constants were calculated from the program Sirko. (Vetrogon, V.; Lukyanenko, N. G.; Schwing-Weill, M. J.; Arnaud-Neu, F. *Talanta* **1994**, 41, 2105.)
18. Satake, A.; Kobutke, Y. *Tetrahedron* **2005**, 61, 13.
19. Boyd, P. D. W.; Reed, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 235.