

## Étude de l'alkylation directe sur la partie haute des calix[n]arènes

Benjamin Yao, Jacques Bassus, Roger Lamartine\*

Laboratoire de chimie industrielle, CNRS-ESA 5078, Université Claude-Bernard, Lyon-I,  
43, boulevard du 11-novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France

(Reçu le 21 janvier 1997; accepté le 16 juin 1997)

**Summary — Study of direct upper rim alkylation of calix[n]arenes.** In this work, we compare the reactivity of calix[n]arene ( $n = 4, 6, 8$ ) in the direct upper rim isopropylation by isopropyl chloride in 1,2-dichloroethane with  $\text{AlCl}_3$  as catalyst. It is shown that isopropylation occurs only with calix[8]arene. In the case of calix[4]arene, it is a hydroxyisopropylation which is observed. With calix[6]arene, both reactions take place. These results show that calix[n]arene behaves more and more like a phenol when  $n$  increases from 4 to 8. A mechanism of hydroxyisopropylation is proposed.

calixarene / direct upper rim alkylation / reaction / mechanism

**Résumé —** Nous décrivons le comportement réactionnel de calix[n]arènes ( $n = 4, 6, 8$ ) dans une réaction d'isopropylation directe sur la partie haute par le chlorure d'isopropyle dans le 1,2-dichloroéthane en présence de  $\text{AlCl}_3$ . Ce travail nous a permis de montrer que, d'une façon générale, nous obtenons bien des produits d'isopropylation. Cependant dans le cas du calix[4]arène, c'est une hydroxyisopropylation qui a lieu. Seul le calix[8]arène se comporte totalement comme un phénol. Un mécanisme d'hydroxyisopropylation est proposé.

calixarène / alkylation directe sur la partie haute / mécanisme réactionnel

### Introduction

Il est bien connu que les réactions de substitution électrophile en phase liquide des calixarènes ne sont pas faciles à réaliser [1]. Parmi les difficultés rencontrées, on peut noter la faible solubilité de ces macrocycles dans les solvants organiques usuels [2]. Le choix du solvant est un élément important. Outre le critère de solubilité, il doit être inerte vis-à-vis du calixarène et du réactif électrophile. Nous nous sommes intéressés particulièrement à l'isopropylation des calix[n]arènes ( $n = 4, 6, 8$ ) en présence de chlorure d'aluminium. En effet, les isopropylcalixarènes sont des molécules aux propriétés complexantes élevées aussi bien vis-à-vis d'ions que de molécules neutres [3]. La méthode classique consistant à condenser un *para*-alkylphénol avec le formaldéhyde donne des rendements beaucoup moins élevés quand le groupe alkyle est un isopropyle plutôt qu'un *tert*-butyle [4 a,b]. Il apparaît dès lors intéressant d'envisager l'isopropylation des calix[n]arènes, ces derniers étant obtenus avec de très bons rendements par dé-*tert*-butylation des *tert*-butylcalix[n]arènes correspondants. L'agent alkylant et le solvant utilisé sont respectivement le chlorure d'isopropyle et le 1,2-dichloroéthane. Ce type de réaction, déjà réalisé avec des phénols [5], conduit à la formation exclusive d'isopropylphénols. Si les calixarènes sont insolubles à température ambiante dans le 1,2-dichloroéthane, ils deviennent solubles lorsqu'ils forment un complexe du type  $\text{Ar}-\text{O}-\text{AlCl}_2$  avec

le chlorure d'aluminium, ce qui permet de conduire la réaction en phase homogène. L'équation de la réaction est représentée selon le schéma donné par la figure 1.

### Partie expérimentale

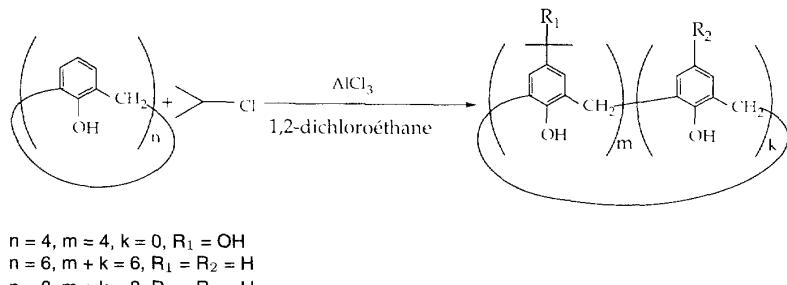
#### Méthode d'analyse et de calcul

L'évolution de la réaction est suivie au cours du temps pour déterminer le type de réaction qui a lieu. Pour ce faire, des échantillons prélevés sont analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C), les spectres ont été obtenus sur un appareil AC 200 à 200 MHz avec le TMS comme étalon interne et par chromatographie sur couche mince, éluant acétate d'éthyle/heptane 30:70. Le mode de calcul des taux d'obtention des types de réaction à partir de la RMN est basé sur le fait que le nombre de protons hydroxyles du calixarène est invariant puisque la formation d'éther est impossible de par la présence du complexe de type  $\text{Ar}-\text{O}-\text{AlCl}_2$ . Il est donc possible de déterminer le nombre de protons pour chaque signal du spectre RMN. Ainsi pour un calix[n]arène on a toujours  $n$  protons hydroxyles. Pour une substitution totale de tous les noyaux phénoliques, on a, par exemple, pour les méthyles isopropyliques  $6n$  protons. Si le nombre de protons effectivement obtenu (déterminé par intégration) est  $x$ , on détermine le taux d'isopropylation par la relation :

$$- \text{taux d'isopropylation} = \frac{x}{6n} (\text{CH}_3)_2\text{CH} \quad (\text{d}; 1,2 \text{ ppm}).$$

De la même façon, on peut déterminer les taux d'hydroxyisopropylation et de déshydratation :

\* Correspondance et tirés à part.



**Fig 1.** Réaction des calix[n]arènes avec le chlorure d'isopropyle en présence d'AlCl<sub>3</sub>.

- taux d'hydroxyisopropylation
- $\% = x/6n$  (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COH (s; 1,4 ppm);
- taux de déshydratation
- $\% = x/3n$  (CH<sub>3</sub>)C=CH<sub>2</sub> (s; 2,0 ppm).

#### Mode opératoire

Dans un triclo muni d'un agitateur magnétique, on dispose du calix[n]arène et du chlorure d'aluminium dans 50 mL de 1,2-dichloroéthane. La réaction a lieu à température ambiante. On observe l'apparition d'une coloration rouge orangé caractéristique de la formation du complexe de type Ar–O–AlCl<sub>3</sub> entre le calix[n]arène et AlCl<sub>3</sub>, comme cela a lieu avec les phénols. Au mélange réactionnel ainsi obtenu, est ajouté du chlorure d'isopropyle. L'utilisation d'un excès de cet agent alkylant tient au fait qu'étant très volatil, il est entraîné par le dégagement de chlorure d'hydrogène issu de la formation du complexe. Pour suivre l'évolution de la réaction au cours du temps, nous avons effectué trois essais dans les mêmes conditions. Seuls les temps de réaction varient (10, 30 et 300 min). L'arrêt de la réaction se fait par une hydrolyse avec un large excès d'eau suivie de plusieurs lavages pour éliminer les traces résiduelles d'acidité. Après évaporation de la phase organique, le résidu plus ou moins pâteux est traité avec 15 mL de *n*-heptane ou de méthanol. La précipitation du produit se fait immédiatement. Le brut ainsi obtenu est analysé tel quel. Les proportions des différents réactifs sont données dans le tableau I.

#### Résultats

Les renseignements obtenus à partir des spectres RMN nous ont permis de représenter graphiquement l'évolution de la réaction au cours du temps pour chacun des calixarènes étudiés.

Les figures 2, 3, et 4 révèlent une différence de réactivité des calixarènes selon leur taille.

Dans le cas du calix[4]arène, la réaction évolue vers une hydroxyisopropylation. Celle-ci n'est observable qu'au bout de 10 min de réaction et se fait via une isopropylation normale. Cela conduit au bout de 300 min à un produit majoritaire qui est le 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)calix[4]arène. Une partie de ce produit subit une déshydratation pour conduire au 4-isopropénylcalix[4]arène. Tous ces produits sont identifiés par la spectrométrie de masse électrospray.

Le calix[6]arène conduit essentiellement au 4-isopropyl calix[6]arène. On note cependant la présence de produits partiellement isopropyliés notamment les tri-, tétra-, et

pentaisopropyliés observables par spectrométrie de masse. On remarque également des traces de 4-isopropénylcalix[6]arène. Cela montre que la réaction d'hydroxyisopropylation a lieu, mais dans une moindre proportion qu'avec le calix[4]arène.

Le calix[8]arène ne conduit qu'à des produits isopropyliés. Aucune hydroxyisopropylation n'est observée. La réaction est cependant moins rapide, puisque toutes les espèces partiellement isopropyliées ainsi que le produit de départ sont présents. Le spectre de masse du mélange réactionnel à 30 min (fig 5) permet d'identifier les différents produits.

#### Analyse des résultats

Comme nous l'avons précisé dans le mode opératoire, nous avons étudié et analysé au cours du temps le brut réactionnel. Pour cette étude, nous n'avons pas cherché à séparer les différents constituants en vue de les caractériser, sauf quand il s'agit de composés nouveaux qui sont en proportions importantes. C'est le cas du 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)calix[4]arène. Le traitement à reflux dans le toluène sur tamis moléculaire (3 Å) de ce composé nous a permis d'obtenir le 4-isopropénylcalix[4]arène.

#### 4-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)calix[4]arène

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1,4 (s, 24 H, Ar–C–CH<sub>3</sub>) ; 1,5 (s, 4 H, OH alcool) ; 3,5 et 4,2 (2 s élargis, 8 H, Ar–CH<sub>2</sub>–Ar) ; 7,2 (s, 8 H, ArH) ; 10,3 (s, 4 H, OH)

MS (électrospray) : calculé 656,7; trouvé [M–H] = 655,3.

#### 4-Isopropénylcalix[4]arène

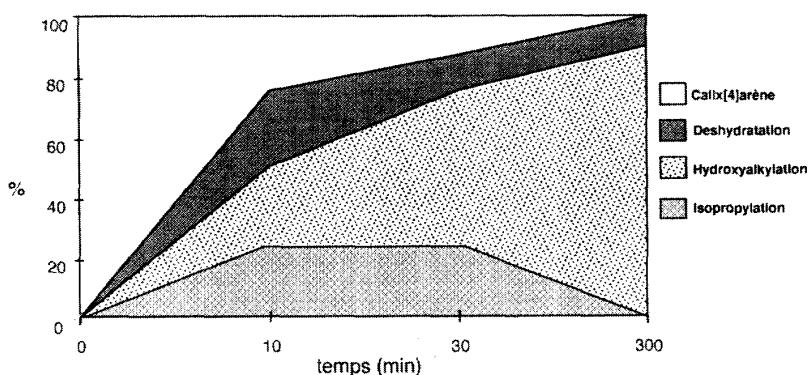
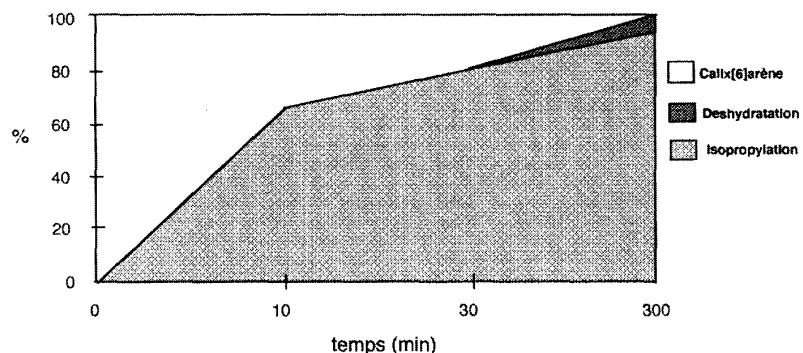
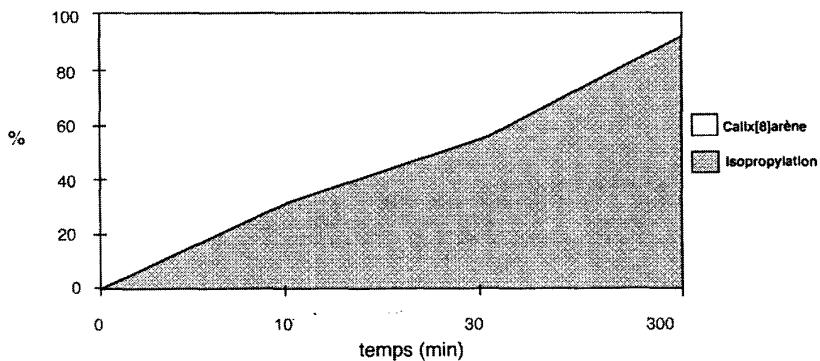
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 2,0 (s, 24 H, CH<sub>3</sub>–C=CH<sub>2</sub>) ; 3,5 et 4,2 (2 s élargis, 8 H, Ar–CH<sub>2</sub>–Ar) ; 4,9 et 5,1 (2 s élargis, 8 H, –C=CH<sub>2</sub>) ; 7,2 (s, 8 H, ArH) ; 10,5 (s, 4 H, ArOH)

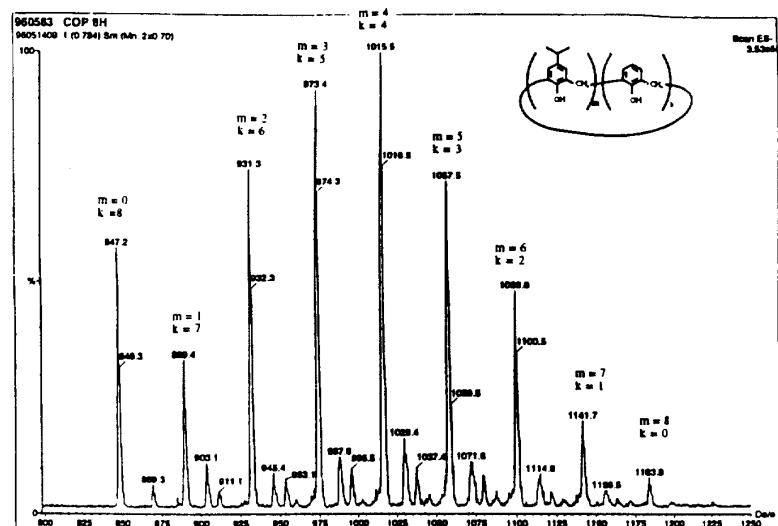
MS (FAB<sup>+</sup>) : calculé 584,7; trouvé [M+ I] = 585,3.

Ces résultats permettent de constater une différence de réactivité quand la taille du macrocycle augmente. En effet, l'hydroxyisopropylation majoritaire dans le cas du calix[4]arène devient minoritaire avec le calix[6]arène et n'a pas lieu dans le cas du calix[8]arène. Dans le cas

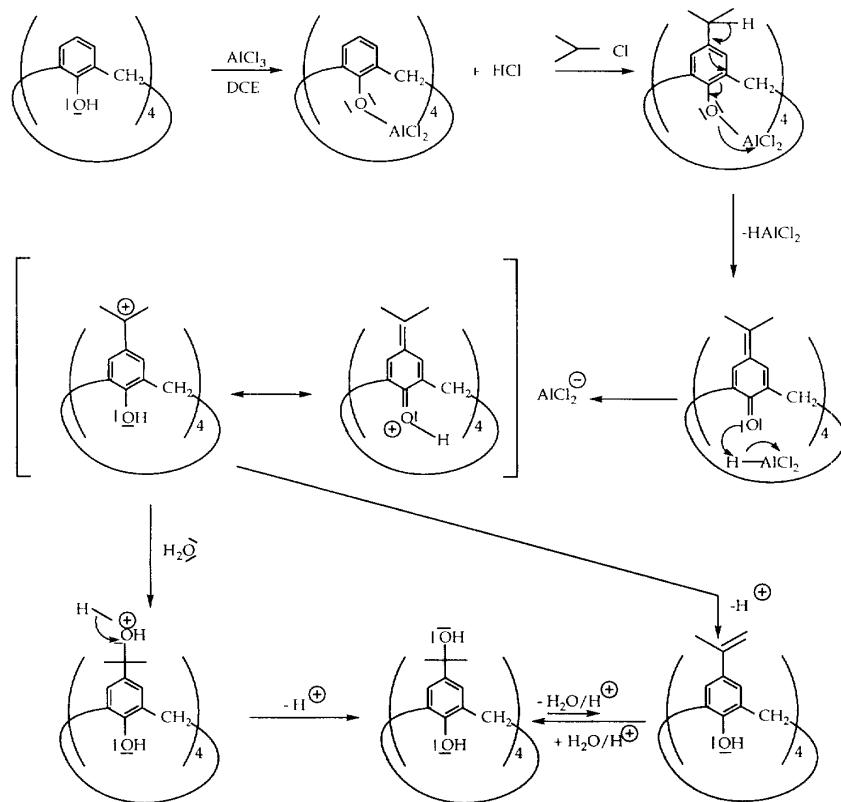
**Tableau I.** Proportions des différents réactifs et catalyseur.

	Calix[n]arène		Chlorure d'aluminium		Chlorure d'isopropyle	
	(g)	(mmol)	(g)	(mmol)	(mL)	(mmol)
$n = 4$	1	2,36	2,5	18,88	1,73	18,88
$n = 6$	1,5	2,36	3,77	28,32	2,59	28,32
$n = 8$	2	2,36	5	37,76	3,46	37,76

**Fig 2.** Réaction du calix[4]arène avec le chlorure d'isopropyle en présence d' $\text{AlCl}_3$ .**Fig 3.** Réaction du calix[6]arène avec le chlorure d'isopropyle en présence d' $\text{AlCl}_3$ .**Fig 4.** Réaction du calix[8]arène avec le chlorure d'isopropyle en présence d' $\text{AlCl}_3$ .



**Fig 5.** Spectre de masse (électrospray) du brut après 30 min de réaction du calix[8]arène avec le chlorure d'isopropyle en présence d' $\text{AlCl}_3$ .



**Fig 6.** Proposition d'un mécanisme de formation du 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)calix[4]arène.

des phénols, il n'est jamais fait mention dans la littérature de réaction d'hydroxyisopropylation dans les conditions de réactivité identiques aux nôtres [5]. La réalisation de la réaction avec le 2,6-diméthylphénol, composé présentant une similitude structurale avec les calixarènes ne donne que des produits d'isopropylation [6a]. Ces observations laissent penser que, plus la taille du cycle augmente, plus les unités phénoliques du calixarène se comportent comme des phénols libres.

### Aspect mécanistique

Dans la littérature [7], nous avons des indications qui permettent d'envisager le passage du groupe isopropyle au groupe hydroxyisopropyle via la formation d'une quinone isopropylidène. En effet, les 4-isopropyl-2,6-dialkylphénols peuvent conduire dans certaines conditions à une quinone alkylidène. Par analogie, il est possible d'envisager le même schéma avec le 4-isopropyl-calix[4]arène et de proposer le mécanisme expliquant la formation du 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)calix[4]arène (fig 6). Néanmoins, la formation de la quinone isopropylidène doit être considérée comme une hypothèse dans la mesure où nous ne l'avons pas mis en évidence.

### Conclusion

Cette étude de la réaction des calix[n]arènes avec le chlorure d'isopropyle en présence de chlorure d'aluminium, nous a permis de montrer que, d'une façon générale, nous obtenons bien des produits d'isopropylation. Cependant dans le cas du calix[4]arène, c'est une hydroxyisopropylation qui a lieu. Seul le calix[8]arène se comporte totalement comme un phénol. Cette divergence de comportement, probablement d'origine structurale, est difficilement explicable. On pourrait envisager la formation d'un complexe polyhapto engageant

deux unités de type calix[4]arène et deux atomes d'aluminium, comme cela est décrit par Atwood et al [8], et favorisant la formation d'un intermédiaire de type quinone, complexe qui se formerait plus difficilement quand la taille du cycle augmente.

Cependant, nous avons montré, dans une étude sur la dé-*tert*-butylation de *tert*-butylcalix[n]arènes [6b, 9], que chaque groupe OH réagit avec une mole d'AlCl<sub>3</sub> pour former un complexe de type Ar-O-AlCl<sub>2</sub>, quelle que soit la taille du calixarène. Dans les conditions d'alkylation en présence de AlCl<sub>3</sub>, il semble délicat de retenir l'hypothèse de la formation d'un complexe polyhapto.

### Références et notes

- 1 Gutsche CD, *Calixarenes* (Fraser Stoddart J, Ed) Royal Soc Chem, UK (1989) 139
- 2 a) Chen SI, Ph D Dissertation, Washington University, Saint-Louis, (1985) p 46  
b) voir référence (1) 136
- 3 Perrin R, Lamartine R, Perrin M, *Pure and Appl Chem* (1993) 7, 1549
- 4 a) Dhawan B, Chen SI, Gutsche CD, *Makromol Chem* (1987) 188, 921  
b) voir référence (1) 31
- 5 a) Carpenter MS, brevet américain, n° 2.064.885, (1934)  
b) Perrin R, brevet français, n° 7.009.783, 19/03/1970
- 6 Yao B, thèse, Lyon, 24 octobre 1996 :  
a) p 57  
b) p 102
- 7 Wagner HU, Gompper R, *The Chemistry of Quinonoid compounds* (Saul Patai, Ed) John Wiley and Sons, London, (1974) p 1145
- 8 Atwood JL, Bott SG, Jones C, Raston CL, *J Chem Soc. Chem Commun* (1992) 1349
- 9 Yao B, Bassus J, Lamartine R, *Anales de Química, Int Ed* (1997) 93, 3