

新型杯[4]芳烃双胆固醇衍生物的合成*

蔡秀琴

(渭南师范学院 化学与环境学院, 陕西 渭南 714099)

摘要:用氯乙酸乙酯与杯[4]芳烃合成了杯[4]芳烃二乙酸乙酯,将其经酸化、酰氯化后与胆固醇乙二胺、丙二胺、丁二胺反应最终生成以二胺为连接臂的3种新型杯[4]芳烃双胆固醇衍生物。

关键词:杯[4]芳烃;胆固醇;二胺

中图分类号:O621.4

文献标志码:A

文章编号:1672-6693(2016)05-0144-04

杯芳烃(Calixarene),是继冠醚、环糊精之后的第三代超分子主体,由对叔丁基苯酚单元和甲醛在碱性条件下缩合反应而成,具有很高的热稳定性,分子结构中具有多个反应活性位点,环腔大小易于调节。目前,引入特定基团而衍生出的性能各异的杯芳烃衍生物,已在催化反应、离子选择性电极和萃取分离等研究领域得到了广泛的应用^[1-3]。

杯芳烃可根据苯酚单元个数被命名为杯[*n*]芳烃($n=4, 5, 6, 7\cdots$)。相对于其它杯芳烃来说,杯[4]芳烃易于合成,其构象易于调节,是目前合成较多的一种。人们为了得到固定的构象而选择不同官能团对杯[4]芳烃进行修饰。胆固醇具有刚性骨架,多手性中心以及较大的分子结构,合成含有胆固醇的杯[4]芳烃衍生物能够使杯[4]芳烃构象稳定,很好的应用于分子识别和超分子化学的领域。本研究首先用对叔丁基苯酚和甲醛作用合成杯[4]芳烃,经过与氯乙酸乙酯反应后再酸化、二氯亚砷酰氯化后,最后与胆固醇乙二胺、丙二胺、丁二胺反应得到3种杯[4]芳烃双胆固醇衍生物。

1 实验部分

1.1 仪器

核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司),TMS 为内标;Vario EL III 元素分析仪(德国元素分析系统公司)。

1.2 试剂

甲醛(AR,天津化学试剂有限公司),二甲苯(AR,天津市致远化学试剂有限公司),氯仿(AR,天津市化学试剂六厂),对叔丁基苯酚(AR,天津化学试剂有限公司),其他试剂均为分析纯。

1.3 合成反应路线(如图1所示)

1.4 实验步骤

胆固醇乙二胺、丙二胺、丁二胺的合成参考文献[4-5]。

1.4.1 化合物1的制备^[6] 20.5 g(140 mmol)对叔丁基苯酚,14.5 mL(200.2 mmol)的37%甲醛水溶液和0.5 mL的12.5 mmol·mL⁻¹ NaOH 溶液置于500 mL三颈烧瓶中。搅拌,110~120 °C加热,在氮气保护下反应2 h,反应物变成粘稠的淡黄色物质,冷却后为淡黄色蜂窝状固体。在氮气保护下,将上述固体溶于200 mL常温的二苯醚中搅拌,回流反应2 h后,最终形成颜色深红色且含有白色固体物质的混合溶液。产物1(对叔丁基杯[4]芳烃)生成,产率约50%。

* 收稿日期:2015-11-16 修回日期:2016-06-12 网络出版时间:2016-07-13 14:05

资助项目:陕西省科技厅项目(No. 2014JQ2-2008);陕西省教育厅项目(No. 15JK1235);渭南师范学院人才项目(No. 15ZRRC11);渭南师范学院重点项目(No. 14YKF001)

作者简介:蔡秀琴,女,副教授,博士,研究方向为超分子化学,E-mail:caixiuqin16@163.com

网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1165.N.20160713.1405.048.html

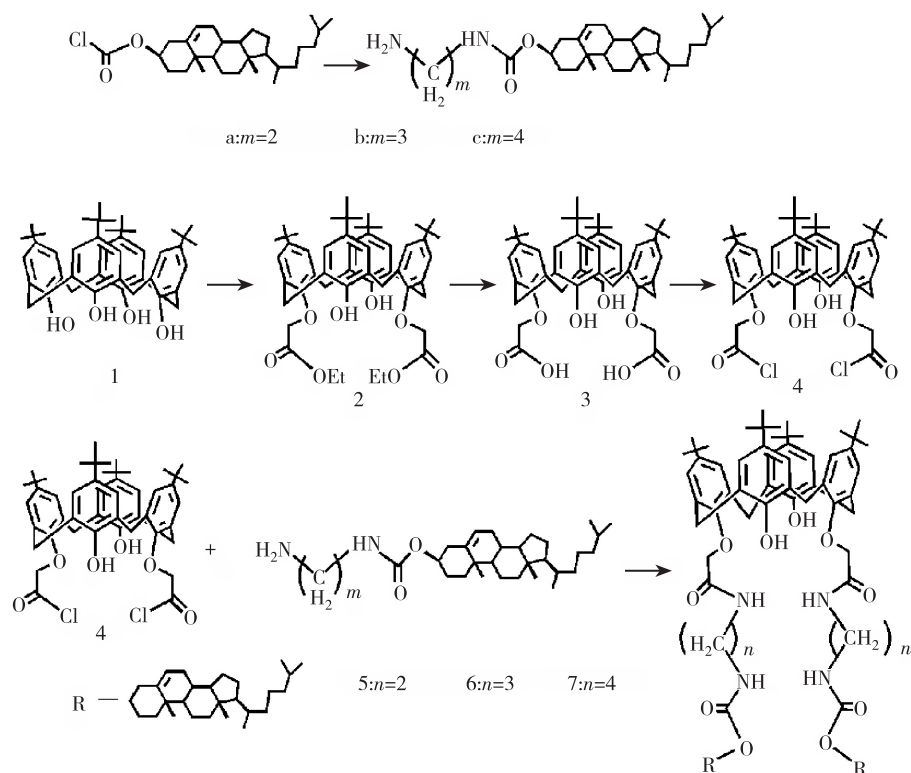


图 1 新型杯[4]芳烃双胆固醇衍生物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of new calix [4] arene derivatives connected dicholesterol

1.4.2 化合物 2 的制备^[7] 将对叔丁基杯[4]芳烃 0.648 g(1 mmol), 碳酸钾 0.166 g(1.2 mmol)和碘化钾 0.017 g(0.1 mmol)溶解于 80 mL 丙酮中,缓慢加入氯乙酸乙酯 0.294 g(2 mmol),在氮气的保护下,搅拌回流 10 h,反应结束,蒸发溶剂,得到粗产物,干燥,用氯仿与 10% 盐酸萃取(洗)3 次,用无水硫酸镁干燥有机相,过滤将溶剂除去得到白色粉末的粗产品,所得粗产品经柱层析纯化(硅胶 200-300 目;丙酮/石油醚的体积比 1:9),得到化合物 2(杯[4]芳烃二乙酸乙酯),产率为 51%。

1.4.3 化合物 3 的制备^[8] 0.820 g(1 mmol)化合物 2 和 15% 的 2.8 mL 氢氧化钠水溶液加入 60 mL 乙醇中,搅拌、加热回流反应 6 h 后,蒸出大部分的乙醇溶剂,反应器中剩余物质用 50 mL 水稀释并且加入 3 mol · L⁻¹ 盐酸搅拌直至 pH 值为 1,过滤得到的固体物质,干燥,所得产物为化合物 3,产率为 97%。

1.4.4 化合物 4 的制备^[9] 0.764 g(1 mmol)化合物 3 溶解于 50 mL 含二氯亚砷 290 μL 的甲苯中,搅拌下加热回流 3.5 h,去除溶剂,得到白色粉末产物即杯[4]芳烃二乙酰氯(化合物 4)。该产品没有进一步处理,下一步反应直接使用。

1.4.5 化合物 5, 6, 7 的制备 0.800 g(1 mmol)化合物 4 和 2 mmol 胆固醇二胺(a,b,c)加入 100 mL 甲苯,冰浴下搅拌 24 h。除溶剂得到白色固体粗产物。粗产物经柱层析纯化(硅胶,200-300 目;四氢呋喃/石油醚的体积比 1:2),纯化分别后得到 0.934,1.038,1.273 g 白色粉末,为化合物 5,6,7(新型杯[4]芳烃双胆固醇衍生物),产率分别为 53%,58%,70%。

2 结果与讨论

2.1 化合物 1 的表征

化合物 1:

¹H NMR (CDCl₃/Me₄Si, 300 MHz) δ(ppm): 1.21 (s, 36H, -C(CH₃)₃), 3.47 (d, J=12.0, 4H, -ArCH₂Ar-), 4.23 (d, J=12.0, 4H, -ArCH₂Ar-), 7.04 (s, 8H, -ArH), 10.34 (s, 4H, -OH)。

MS: *m/z* 计算值 [(M+Na)⁺]: 671.41, 测定值: 671.41。

化合物 2:

¹H NMR (CDCl₃/Me₄Si, 300 MHz) δ(ppm): 1.04 (s, 18H, -C(CH₃)₃), 1.25 (s, 18H, -C(CH₃)₃),

1.31(t, 6H, $-\text{CH}_3$), 3.29(d, $J=15.0$, 4H, $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.26(q, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.10(d, $J=15.0$, 4H, $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.72(s, 4H, $-\text{ArOCH}_2$), 6.81(s, 4H, $-\text{ArH}$), 7.01(s, 4H, $-\text{ArH}$), 7.09(s, 2H, $-\text{OH}$).

MS: m/z 计算值 $[(M+\text{Na})^+]$: 844.08, 测定值: 844.08。

化合物 3:

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{Me}_4\text{Si}$, 300 MHz) δ (ppm): 1.08(s, 18H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.25(s, 18H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.43(d, $J=14.0$, 4H, $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.13(d, $J=14.0$, 4H, $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.70(s, 4H, $-\text{ArOCH}_2$), 6.97(s, 4H, $-\text{ArH}$), 7.06(s, 4H, $-\text{ArH}$), and 7.82(br s, 4H, OH 和 COOH)。

化合物 5:

熔点: 127.3~128.4 °C。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{Me}_4\text{Si}$, 300 MHz) δ (ppm): 0.67~2.26(m, 132H, $-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_3$), 3.40~3.54(m, 12H, $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$, CONHCH_2 , OCONHCH_2), 4.15(d, $J=16.0$, 4H, $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.41(m, 2H, $-\text{OCH}-$), 4.60(s, 4H, ArOCH_2), 5.26(s, 2H, $-\text{OH}$), 5.34(s, 2H, $=\text{CH}$), 6.94(s, 4H, $-\text{ArH}$), 7.06(d, 4H, $-\text{ArH}$), 7.95(s, 2H, $-\text{NHCO}-$), 8.91(s, 2H, $-\text{NHCO}-$)。(如图 2: 化合物 5 的核磁谱图)

化合物 6:

熔点: 136.6~137.5 °C。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{Me}_4\text{Si}$, 300 MHz) δ (ppm): 0.67~2.32(m, 140H, $-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_3$), 3.22(CONHCH_2), 3.43(d, $J=12.0$, 8H, OCONHCH_2 , $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.11(d, $J=12.0$, 4H, $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.47(s, 2H, $-\text{OCH}-$), 4.59(s, 4H, ArOCH_2), 5.29(s, 2H, $-\text{OH}$), 5.36(s, 2H, $=\text{CH}$), 6.97(s, 4H, $-\text{ArH}$), 7.07(d, 6H, $-\text{ArH}$), 8.03(s, 2H, $-\text{NHCO}-$), 9.01(s, 2H, $-\text{NHCO}-$)。(如图 2: 化合物 6 的核磁谱图)

化合物 7:

熔点: 145.2~146.5 °C。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{Me}_4\text{Si}$, 300 MHz) δ (ppm): 0.67~2.34(m, 164H, $-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_3$), 3.04(CONHCH_2), 3.39(m, $J=16.0$, 8H, OCONHCH_2 , $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.09(d, $J=12.0$, 4H, $-\text{ArCH}_2\text{Ar}-$), 4.13(s, 4H, ArOCH_2), 4.50(s, 2H, $-\text{OCH}-$), 4.57(s, 2H, $-\text{OH}$), 5.37(s, 2H, $=\text{CH}$), 6.94(s, 4H, $-\text{ArH}$), 7.09(d, 4H, $-\text{ArH}$), 7.91(s, 2H, $-\text{NHCO}-$), 8.89(s, 2H, $-\text{NHCO}-$)。(如图 2: 化合物 7 的核磁谱图)

通过以上表征数据表明目标化合物 5, 6, 7 已经合成。

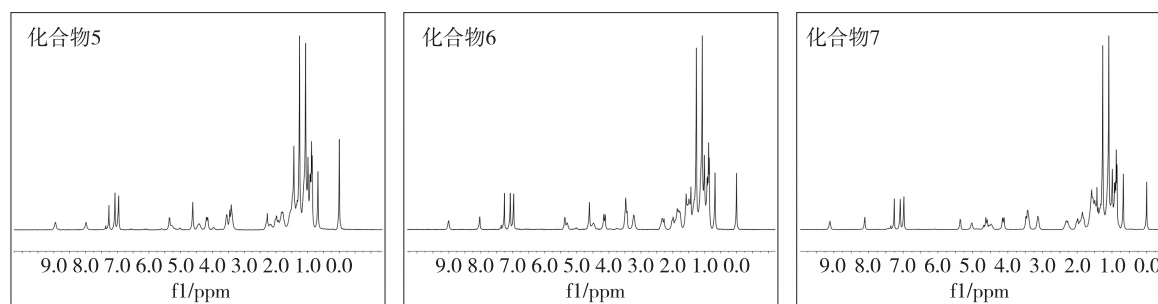


图 2 化合物 5, 6, 7 的核磁谱图

Fig. 2 ^1H NMR Spectra of compound 5, 6, 7

2.2 化合物合成和结构分析

在合成化合物 4 中, 甲苯溶剂一定要干燥, 否则产率会大大降低; 化合物 5 合成过程中按照文献[7]将乙二胺先和杯[4]芳烃二乙酸乙酯反应, 实验使用两种反应物不同比例, 不同反应温度反应产物只有一种: 二胺两端都与杯[4]芳烃二乙酸乙酯反应, 没有一端反应的乙二胺而是乙二胺的两个氨基都发生了反应, 这可能和杯[4]芳烃结构有关, 具体原因还在进一步探讨。杯[4]芳烃二乙酰氯和胆固醇二胺反应中, 随着二胺链的增长产物的

产率逐渐加大,这可能因为连接二胺烷基链的增长使得空间位阻减小的原因。化合物 5,6,7 是由化合物 4 中的酰氯片段和化合物 a,b,c 氨基片段反应而得的,在核磁图谱(图 2)3 个图谱分别在 8.0 左右出现了酰胺键峰,说明 3 种新型化合物已经合成;从图 2 中还可以看到化合物 5, 6, 7 分别在 3.40-3.54 ppm 和 4.15 ppm,3.43 ppm 和 4.11 ppm,3.39 ppm 和 4.09 ppm 处的两对双峰表明化合物为图 1 的锥式构象^[10]。

3 结论

本研究通过合成对叔丁基杯[4]芳烃,再与氯乙酸乙酯反应得到杯[4]芳烃二乙酸乙酯后经过酸化、酰化再与胆固醇二胺反应得到新型杯[4]芳烃双胆固醇衍生物,对每一种产物进行核磁谱图分析,证明为目标产物。

参考文献:

- [1] Rudkevich D M, Verboom W. Calix[4]arene salenes: a bifunctional receptor for NaHSO_4 [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 59: 3683-3686.
- [2] Sharma P, Kumar A, Sahu V, et al. Calix[n]arenes mediated phase-Transfer catalytic synthesis of purine derivatives [J]. *International Journal of Chemical Kinetics*, 2008, 41: 265-274.
- [3] 郑林禄. 功能化氮杂杯芳烃衍生物及聚合物的研究[D]. 福州: 福建师范大学, 2006.
- Zhen L L. Studies on functionalized calixarene aza derivative and polymer[D]. Fuzhou: Fujian Normal University, 2006.
- [4] Peng J, Liu K, Liu J, et al. New dicholesteryl-based gellators: chirality and spacer length effect [J]. *Langmuir*, 2008, 24, 2992-3000.
- [5] Chen X, Huang Z, Chen S, et al. Enantioselective gel collapsing: a new means of visual chiral sensing [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132: 7297-7299.
- [6] Gutsche C D, Iqbal M, Stewart D. Calixarenes. 18. synthesis procedures for p-tert-Butylcalix[4]arene [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1986, 51: 743-748.
- [7] 蔡秀琴. 杯[4]芳烃胆固醇衍生物的设计合成与超分子化学[D]. 西安: 陕西师范大学, 2013.
- Cai X Q. Design synthesis and supramolecular chemistry of calix[4]arene cholesterol derivative [D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2013.
- [8] Collins E M, Mckerverey M A, Madigan E, et al. Chemically modified calix[4]arenes. regioselective synthesis of 1, 3-(distal) derivatives and related compounds. X-ray crystal structure of a diphenol-dinitrile [J]. *Journal of the Chemical Society, Pekin Transactions* 1, 1991, 3137-3142.
- [9] Ishi I T, Iguchi R, Snip E, et al. Fullerene can reinforce the organogel structure of porphyrin-appended cholesterol derivatives: novel odd-even effect of the $(\text{CH}_2)_n$ spacer on the organogel stability [J]. *Langmuir*, 2001, 17: 5825-5833.
- [10] 杨发福, 郑林禄, 季衍卿, 郭红玉, 林建荣, 含席夫碱和酰胺单元新型双杯[4]芳烃合成 [J]. *有机化学*, 2006, 2: 268-270.
- Yang F F, Zheng L L, Ji Y Q, et al. Synthesis of novel bis-calix[4]arene containing schiff base and amide units [J]. *Organic Chemistry*, 2006, 2: 268-270.

Preparation of Novel Calix [4] Arene Derivatives Containing Two Cholesterols

CAI Xiuqin

(College of Chemistry and Environment, Weinan Normal University, Weinan Shannxi 714099, China)

Abstract: Calix [4] arene containing diethylacetate was obtained by the interaction of calyx [4] arene and chloroacetate. After being acidificated and acylating chlorinated, calix [4] arene containing diacetylchloride was gained. Finally three kinds of calyx [4] arene derivatives (5,6,7) connected two cholesterols and diethylamine were synthesized by reacting with cholesterol diethylamine (a,b,c) and calyx [4] arene suspending diacetylchloride.

Key words: calyx [4] arene; cholesterol; diamine

(责任编辑 许 甲)