

无溶剂法合成 4,6,10,12,16,18,22,24-八羟基-2,8,14,20-四-{(联三-(3-苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷基))-(4-(2-(4,6,10,12,16,18,22,24-八羟基)杯[4]芳基)苯基)}杯[4]芳烃螺环树形大分子化合物

魏荣宝, 梁 娅

(天津理工大学化学化工学院, 天津 300191)

摘要 以对苯二甲醛、丙二腈为原料, 合成对苯二甲醛单缩醛, 再与季戊四醇反应得到了 2,4,8,10-四氧杂-2,9-二(4-二氰基乙烯基苯基)螺[5.5]十一烷, 经水解, 与丙二腈反应, 制备了中间体 2,4,8,10-四氧杂-2-(4-二氰基乙烯基苯基)-9-(4-甲酰基苯基)螺[5.5]十一烷(3)。用乙酸酐保护的的对苯二甲醛单缩醛与间苯二酚反应, 制备了杯[4]芳烯中间体(6)。将化合物 6 与过量的化合物 3 反应, 得到中间体 7, 经水解后与过量的化合物 6 反应, 得到了 4,6,10,12,16,18,22,24-八羟基-2,8,14,20-四-{(联三-(3-苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷基))-(4-(2-(4,6,10,12,16,18,22,24-八羟基)杯[4]芳基)苯基)}杯[4]芳烃螺环树形大分子化合物(9)。总收率为 12.7%。产物结构用 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 和元素分析进行了表征, 对影响反应的因素进行了讨论。

关键词 无溶剂合成; 杯[4]芳烯; 树状化合物; 季戊四醇; 苯二甲醛; 丙二腈

中图分类号 O623.54⁺¹ **文献标识码** A **文章编号** 0251-0790(2008)02-0309-05

无溶剂反应减少了溶剂对环境的污染, 简化了反应操作和后处理过程, 降低了生产成本, 已成为实现“绿色有机合成”的一个重要途径^[1,2]。

螺环化合物的两环平面相互垂直, 对于杂环螺环化合物可能还具有螺共轭、螺超共轭或异头效应等一般有机化合物不具备的特殊性质, 在一定的条件下, 由于手性轴的存在, 能构成不对称分子或非对称分子。螺环刚性强, 不易消旋化, 螺旋状的手性分子比旋光度大, 如六螺苯的比旋光度为 3700, 这是手性碳无法比拟的^[3,4]。由于杂环螺环化合物多含有电负性较强的 O 和 N 杂原子, 与其它分子之间有较大的分子间作用力, 是很好的手性固定相和手性催化剂或催化剂配体的骨架。为了提高手性催化效果和手性分离效率, 国内外学者越来越重视螺环骨架的研究。

树形化合物能包埋或以化学键的形式结合药物分子, 药物分子被其装载后, 如同挂满了果实的果树。由于其为非生物材料, 不会诱发病人的免疫反应, 没有形成免疫反应的危险, 使它有希望成为新一代的药物纳米载体和拆分试剂^[5~7]。

杯芳烃具有刚性结构, 易化学修饰和合成, 是构筑树状化合物的理想原料^[8,9]。本文以对苯二甲醛、丙二腈、季戊四醇为原料, 经过缩合、水解、环化等反应, 得到 4,6,10,12,16,18,22,24-八羟基-2,8,14,20-四-{(联三-(3-苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷基))-(4-(2-(4,6,10,12,16,18,22,24-八羟基)杯[4]芳基)苯基)}杯[4]芳烃螺环树形大分子化合物(9), 总收率为 12.7%。

收稿日期: 2007-07-03。

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20472064)和天津市自然科学基金(批准号: 040884311)资助。

联系人简介: 魏荣宝, 男, 教授, 主要从事手性树状大分子化合物的研究。E-mail: wrb_111@126.com

1 实验部分

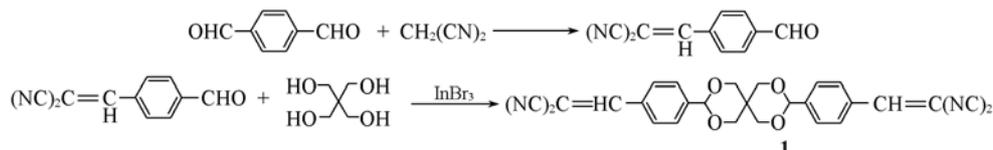
1.1 仪器及药品

Bruker ABANCE 300 MHz 核磁共振仪; Bio-Rad FTS 135 红外光谱仪.

对苯二甲醛(分析纯, 南京化工厂); 三溴化铟(北京丰特斯化工材料有限公司); 间苯二酚(分析纯, 天津科威力公司); 季戊四醇(分析纯, 天津科威力公司); 其余溶剂均为分析纯试剂.

1.2 中间体的合成

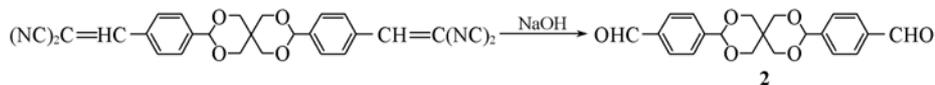
1.2.1 中间体 **1** 的合成 合成路线如下:



将 1.34 g (10 mmol) 对苯二甲醛和 7.92 g (12 mmol) 丙二腈加入到研钵中, 研磨 0.5 h 后, 放入家用微波炉中反应 30 s 后取出, 研磨 5 min 后, 再放入微波炉中反应 30 s 后取出, 如此反复多次, 用 TLC 检查, 直至对苯二甲醛原料消失为止. 加入 1.36 g (10 mmol) 季戊四醇和 0.036 g (0.1 mmol) 三溴化铟作催化剂. 研磨 0.5 h 后, 放入微波炉中反应 30 s 后取出, 如此反复多次. 用水洗涤, 过滤, 用 DMF-乙醇重结晶, 得 3.2 g 淡黄色固体, 收率 69.7%. m. p. >300 °C. MS, m/z : 464.2 (分子离子峰). 元素分析(% , $C_{27}H_{20}N_4O_4$ 计算值): C 69.89 (69.82), H 4.38 (4.34), N 12.10 (12.06).

IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2960, 2869, 2304, 1509, 1432, 1353, 1129. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO), δ : 3.06 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.83 (s, CH), 7.42 ~ 8.26 (m, 8H, CHAr).

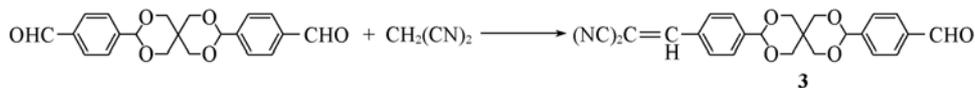
1.2.2 中间体 **2** 的合成 合成路线如下:



将 1.16 g (2.5 mmol) 中间体 **1** 与 5 mL 质量分数为 10% 的 NaOH 混合, 研磨 20 min 后, 放入微波炉中反应 30 s 后取出. 如此反复 5 ~ 6 次后, 用水洗涤, 过滤, 用 DMF-乙醇重结晶, 得 0.81 g 淡黄色固体 **2**, 收率 88.1%.

IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2970, 2889, 1701, 1691, 1509, 1432, 1129, 768. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO), δ : 3.06 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.83 (s, CH), 7.21 ~ 7.90 (q, $J=2.7$ Hz, 8H, CHAr), 10.0 (s, 2H, CHO).

1.2.3 中间体 **3** 的合成 合成路线如下:



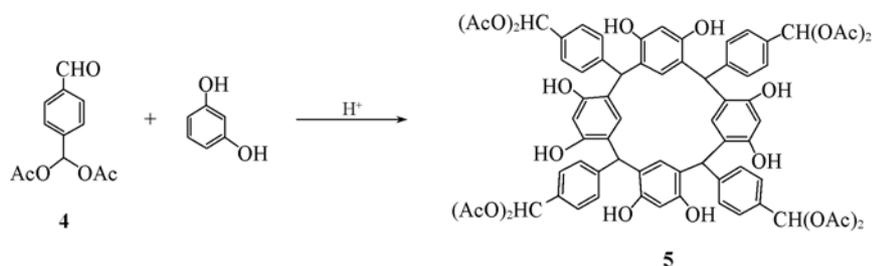
将 1.94 g (5 mmol) 中间体 **2** 与 0.4 g (6 mmol) 丙二腈按摩尔比 1:1.2 混合, 参照 2.2.1 节方法反应, 得到 1.5 g 中间体 **3**. 收率为 75%. m. p. 213.5 ~ 214.6 °C. 元素分析(% , $C_{24}H_{20}N_2O_5$ 计算值): C 69.26 (69.22), H 4.87 (4.84), N 6.78 (6.73). MS, m/z : 416.4 (分子离子峰). IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2970, 2890, 2318, 1696, 1604, 1547, 1402, 1325, 1199. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO), δ : 3.07 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.21 ~ 7.90 (m, 8H, CHAr), 10.0 (s, 1H, CHO).

1.2.4 中间体 **5** 的合成 将 2.36 g (10 mmol) 对苯二甲醛单缩醛(**4**)、1.1 g (10 mmol) 间苯二酚和 0.036 g (0.1 mmol) InBr_3 一并放入研钵中, 研磨 0.5 h 后, 放置 3 h, 用水洗涤, 过滤, 将粘稠状物质用乙醇重结晶, 得 2.58 g 桔黄色固体粉末 **5**, 产率 78.8%, m. p. >300 °C. 元素分析(% , $C_{72}H_{64}O_{24}$ 计算值): C 65.88 (65.85), H 5.01 (4.94).

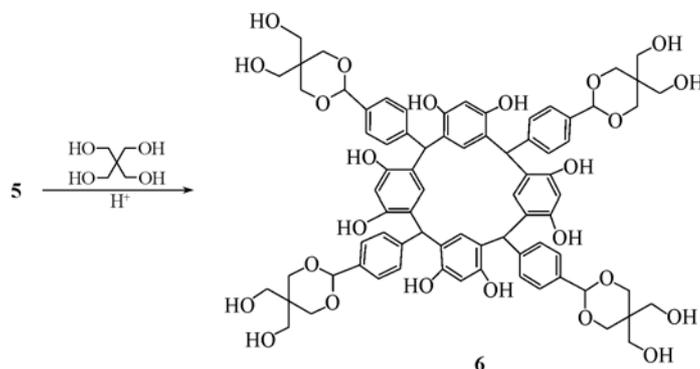
MS, m/z : 1312.3 (分子离子峰); IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3441, 2890, 1696, 1647, 1402, 1322, 1193.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO), δ : 2.18 (s, 8CH₃), 3.96 (s, 4CH), 4.20 (s, 4CH), 6.21 ~ 8.30 (m, 24H, CHAr), 10.18 (s, 8OH).

中间体 **5** 的合成路线如下:



1.2.5 树状化合物 **6** 的合成 合成路线如下:



将 2 g (1.5 mmol) 合成的杯[4]芳烯 **5** 和 0.003 g (0.01 mmol) 三溴化铟放入研钵内, 研磨 0.5 h 后, 加入 2 g (9 mmol) 季戊四醇, 研磨 1 h, 放置 3 h 以上, 用水洗涤, 过滤, 用乙醇-丙酮(体积比 1:1) 重结晶, 得 1.14 g 红棕色固体 **6**. 产率 55.2%. m. p. > 300 °C. 元素分析(% , C₇₆H₈₀O₂₄ 计算值): C 66.32 (66.27), H 5.91 (5.85).

MS, m/z : 1376.5 (分子离子峰). IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3661, 3457, 2958, 2850, 1549, 1504, 1207, 1168. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO), δ : 3.06 ~ 3.94 (m, 32H), 4.20 (s, 4CH), 4.54 (bs, 8OH), 5.76 (s, 4CH), 6.21 ~ 8.30 (m, 24H, CHAr), 10.18 (s, 8OH).

1.3 目标树状化合物 **9** 的合成

将 1.38 g (1 mmol) 中间体 **6** 和 3 mg (0.01 mmol) 三溴化铟放入研钵内, 研磨 0.5 h, 加入 2.50 g (6 mmol) 中间体 **3**, 研磨 3 h, 放置过夜, 用水洗涤, 过滤, 得 1.92 g 红色固体 **7**. IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3660, 3456, 2958, 2850, 2307, 1559, 1504, 1208, 1198.

将得到的化合物 **7** 与过量的 NaOH (5 mL, 质量分数 15%) 反应, 用 IR 监控(取少量反应物, 加水处理, 得到固体, 进行压片测试), 直到无 2307 cm^{-1} 的吸收为止. 加水稀释, 过滤, 用水洗涤, 得到中间体 **8**.

IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3661, 3459, 2959, 2857, 1702, 1695, 1547, 1530, 1218, 1098.

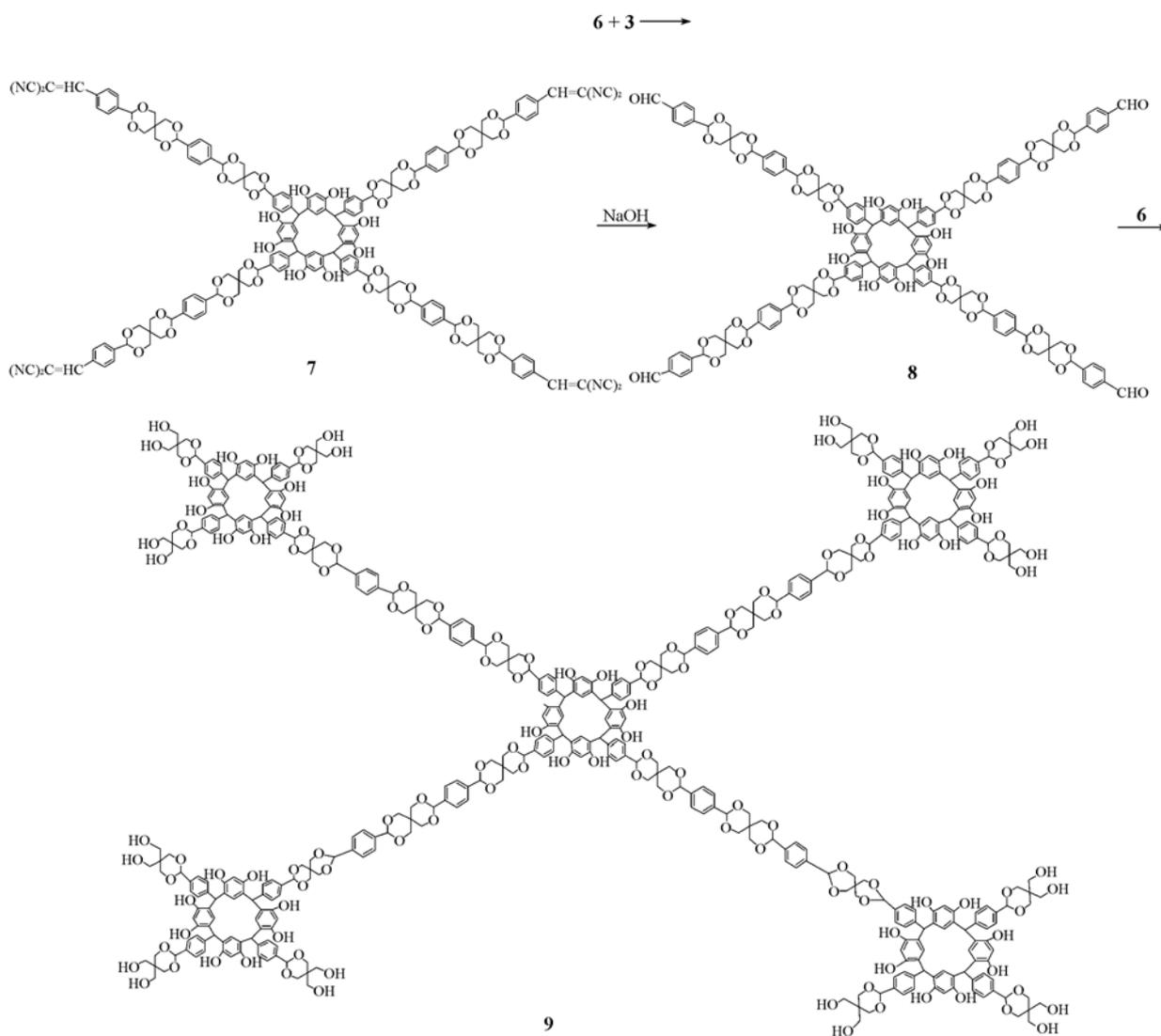
将化合物 **8** (按 1 mmol 计) 与 2.07 g (1.5 mmol) 中间体 **6** 按 1:1.5 的摩尔比放入研钵中(同中间体 **7**), 得到碳氢摩尔比为 1:1 (464:464) 的目标化合物 **9**. 总收率为 12.7%. m. p. > 300 °C. MS, m/z : 8216. 元素分析(% , C₄₆₄H₄₆₄O₁₃₆ 计算值): C 67.89 (67.83), H 5.73 (5.69).

MS, m/z : 8216 (分子离子峰, 计算为 8215). IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3660, 3456, 2958, 2850, 1559, 1504, 1208, 1198. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO), δ : 3.06 ~ 3.94 (m, 192H) 为螺环上 CH₂-O 的 H 峰, 4.54 (bs, 24OH) 为 CH₂-OH 醇羟基的 H 峰, 5.23 (s, 36H) 为胞二醚 O-CH-O 上的 H 峰, 5.38 (s, 20H) 为 Ph₃H 的 H 峰, 6.21 ~ 8.30 (m, 152H, CHAr) 为芳环上的 H 峰, 10.18 (s, 40OH) 为苯酚羟基的 H 峰.

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, DMSO), δ : 31.6, 31.9, 33.8, 37.2, 64.5, 64.9, 65.7, 103.0, 105.3,

123.3, 127.8, 128.7, 129.9, 136.4, 137.2, 142.8, 154.3.

合成路线如下:



2 结果与讨论

2.1 杯[4]芳烯的合成

制备的苯二甲醛单缩醛必须进行重结晶,以除去原料对苯二甲醛.曾经尝试苯二甲醛先制成单缩醛后,直接加入间苯二酚,用一锅煮法制备杯[4]芳烯化合物,但由于反应中残留的对苯二甲醛会产生聚合物,收率较低,甚至得不到预期产物.采用三溴化铟作催化剂,效果较好.如使用质子酸(对甲苯磺酸)作催化剂,由于一部分单缩醛分解成苯二甲醛,产生了较多的聚合物,收率较低.

为使杯[4]芳烯的醛基与季戊四醇反应完全,选用了杯[4]芳烯与季戊四醇的摩尔比为1:6.由于季戊四醇易溶于水,而所得产品不溶于水,过量的季戊四醇可通过水洗除去.

2.2 中间体3的合成

采用对苯二甲醛与季戊四醇直接反应得不到中间体3,只能得到交联聚合物.采用丙二腈保护的优点是该保护基团可在碱性介质中被除去而不影响缩醛部分.

2.3 目标物9的合成

每步反应都有一个反应物是单官能团,反应容易控制;为了使反应顺利进行,采用了一个反应物过量的方法.由于化合物7~9的合成是在一个反应器中完成的,因此存在聚合、成环、交联等副反

应, 收率只有 12.7%.

参 考 文 献

- [1] Tanaka K. . Solvent-free Organic Synthesis(无溶剂有机合成)[M], Beijing: Chemical Industry Press, 2005: 49—158
- [2] Brett A. R. , Gareth W. V. . Green Chemistry[J], 2001, **3**: 280—283
- [3] WEI Rong-Bao(魏荣宝). Advanced Organic Chemistry(高等有机化学)[M], Beijing: Higher Education Press, 2007: 132—145
- [4] WEI Rong-Bao(魏荣宝). Chemistry of Spiro Compound(螺环化合物化学)[M], Beijing: Chemical Industry Press, 2007: 57—103
- [5] ZHANG Lu(张璐), FENG Wei(封伟). Progress in Chemistry(化学进展)[J], 2007, **19**: 337—339
- [6] YU Guang-Li(于广利), WANG Ying(王莹), ZHAO Xia(赵峡). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2007, **28**(1): 87—90
- [7] TANG Xin-De(唐新德), ZHANG Qi-Zhen(张其震), ZHOU Qi-Feng(周其凤). Chin. J. Org. Chem.(有机化学)[J], 2004, **24**: 585—589
- [8] Eisler D. , Hong W. , Jennings M. C. . J. Organometallics[J], 2002, **21**: 3955—3957
- [9] WEI Rong-Bao(魏荣宝), CHEN Su-Zhan(陈苏战), LIANG Ya(梁娅). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2006, **27**(1): 82—84

Solvent-free Synthesis of 4,6,10,12,16,18,22,24-Octa-hydroxy-2,8,14,20-tetra { (tri-(3-phenyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecyl)) - (4-(2-(4,6,10,12,16,18,22,24-octa-hydroxy) Calix[4]resorcinarenyl) phenyl) } calix[4]resorcinarene Spiro macromolecular Dendrimer

WEI Rong-Bao* , LIANG Ya

(School of Chemistry & Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300191, China)

Abstract The terephthalaldehydes mono-acetal was prepared by the reaction of terephthalaldehyde and malononitrile. The 2-(4-dicyano-vinyl-phenyl)-9-(4-formylphenyl)-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecanes (**3**) were given through terephthalaldehydes mono-acetal reacting with pentaerythritol and then the hydrolysis occurred in the presence of InBr_3 . The calix[4]resorcinarenes **6** was prepared by using terephthalaldehydes mono-acetal and resorcinol as the material. Through compound **6** reacting with compound **3**, calix[4]resorcinarene macromolecular dendrimer of 4,6,10,12,16,18,22,24-octahydroxy-2,8,14,20-tetra { (tri(3-phenyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecyl)) - (4-(2-(4,6,10,12,16,18,22,24-octahydroxy) calix[4]resorcinarenyl) phenyl) } calix[4]resorcinarene (**9**) was produced. The product was characterized by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS and elemental analysis. The effect factors on the reactions were discussed.

Keywords Solvent-free synthesis; Calix[4]resorcinarenes; Dendrimer; Pentaerythritol; Terephthalaldehydes; Malononitrile

(Ed. : H, J, Z)