

# 间苯二酚类杯芳烃合成研究进展

莫国炜 谢跃生

(广西师范学院化学系 南宁 530001)

**摘 要** 间苯二酚类杯芳烃是由间苯二酚和醛缩合得到的一类杯芳烃, 是一类重要的人工合成的受体分子, 在化学、生物以及材料领域显示出了较大的研究和应用前景。本文对这类杯芳烃的合成、衍生化和性质进行综述。

**关键词** 间苯二酚 杯芳烃 主客体化学

## Review on Resorcinarenes Synthesis Research

Mo Guowei, Xie Yuesheng

(Department of Chemistry, Guangxi Teacher's College, Nanning 530001)

**Abstract** Being synthesized from the condensation reaction of resorcinol and aldehydes, resorcinol-derived calixarenes are one kind of important host molecules, and reveal potential applications in the research fields of chemistry, biology, and materials. In this paper, the synthesis, functionalization, and complexation property of resorcinol-calixarenes were discussed.

**Key words** Resorcinol, Calixarenes, Resorcinarenes, Host-guest chemistry

长期以来, 主、客体化学的研究一直受到人们的热切关注。主体分子的典型代表是冠醚、卟啉类化合物以及环糊精, 而杯芳烃(calixarenes)作为一类较新的主体分子, 正在受到越来越多的关注和研究。杯芳烃是由酚醛缩合而得的环状低聚体, 它有多种类型, 研究得最多也是最常见的一类是由苯酚和甲醛缩合而得到的苯酚类杯芳烃<sup>[1]</sup>(图 1)。本文将综述由间苯二酚和醛缩合得到的另外一类杯芳烃——间苯二酚类杯芳烃(图 2)的合成进展。这类杯芳烃一般也具有苯酚类杯芳烃的特性<sup>[1]</sup>, 但由于拥有较多的酚羟基, 这类杯芳烃反应位点更为丰富, 易实现多种衍生化反应, 可构筑出多种分子平台, 特别是在构筑具有较大空腔的分子容器方面显示出其独特的包含客体物种的能力。

间苯二酚类杯芳烃是 1872 年由 Adof 和 Baeyer<sup>[2]</sup>首次发现的。他们在苯甲醛和间苯二酚的混合物中加入浓硫酸之后, 发现了一种红色产物, 该产物在碱性溶液中会变成紫红色, 热上述混合物, 除了红色的树脂之外, 还可以得到一种晶状化合物。后来还发现这种化合物可以与树脂进行异构化反应, 但当时无法确定该化合物的结构。直到 1968 年, Erdtman 等<sup>[3]</sup>通过单晶 X-射线衍射分析确证了该类杯芳烃为如图 2 所示的环状四聚体结构。从此以后, 有关间苯二酚类杯芳烃的研究逐渐开展起来。

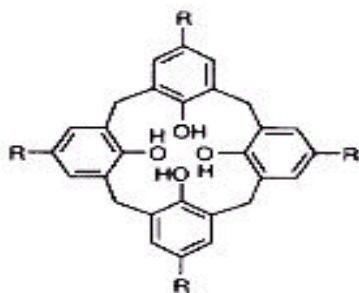


图 1 典型的苯酚类杯[4]芳烃(化合物 1)

Fig.1 The classic calix[4]arenes

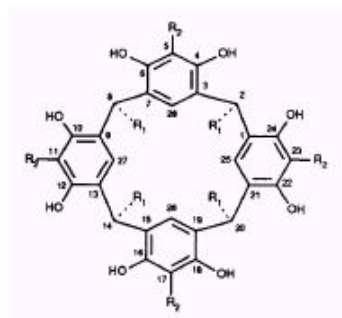


图 2 间苯二酚类杯[4]芳烃(化合物 2)

Fig.2 Resorcinol-derived calix[4]arenes

Gustche 和 Bohmer 试图将这类由间苯二酚和醛缩合而得到的大环化合物划分入杯芳烃, 并称它们为 Calix[4]aresorcinarenes<sup>[4]</sup>或 Resorcinol—derived Calix[4]arenes<sup>[4,5]</sup>。本文将从合成、构型、衍生化和性质等方面对间苯二酚类杯芳烃(也称 resorcinarenes)进行综述。

## 1 合成方法和反应机理

迄今为止, 最有效的制备间苯二酚类杯芳烃的方法仍是间苯二酚和醛的缩合<sup>[6-8]</sup>, 其反应一般可由以下通式表示(绝大多数为针对四聚体的缩合反应):

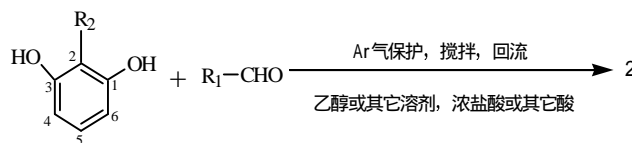
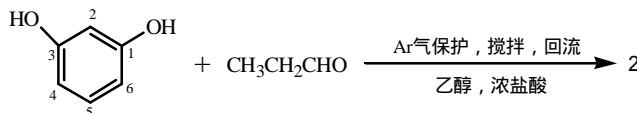


图 3 制备间苯二酚类杯芳烃的反应通式

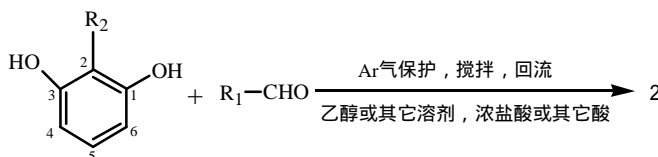
Fig.3 The general procedure to make resorcinarenes

一般而言, 间苯二酚或其 2 位被—CH<sub>3</sub> 或—OH 取代的衍生物可以用来制备间苯二酚类杯芳烃, 但若间苯二酚 2 位被—NO<sub>2</sub>、—Br 等吸电子基团取代后、或酚羟基被烷基醚化之后, 就难以得到成环产物<sup>[9]</sup>。除了空间位阻较大的醛之外, 其它醛基本上均可以用来制备间苯二酚类杯芳烃。

例如 Cram 等用间苯二酚与各种各样的醛进行了反应<sup>[7a]</sup>, 如与丙醛的缩合, 获得了 88% 产率的产物 2:



Bonsignore 等用邻苯三酚进行反应<sup>[7b]</sup>, 得到了一类在适当条件下可以呈液晶态的杯芳烃, 这在研究开发新型液晶材料方面具有重要的潜在价值:



Weinelt 等利用间苯二酚和乙醛在甲醇中的反应, 提出了酸催化制备间苯二酚类杯芳烃的

应机理<sup>[9]</sup>:

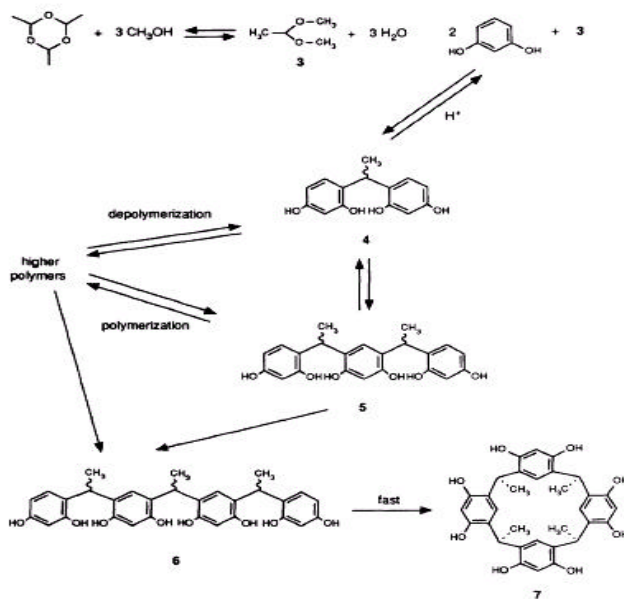


图 4 合成的反应机理示例

Fig.4 The reaction mechanism of a sample resorcinarene

由化合物 6 生成 7 较快, 这是由于折叠型的 7 较直线型的 6 中的酚羟基更易形成较强的氢键。值得注意的是, 如果反应条件控制得不好, 产物中除了 7 之外, 还会有较多的树脂状聚合物生成。反应时应将醛慢慢滴加入反应体系, 加完醛之后适时和适当的加热, 以及保证足够的反应时间, 是防止反应停留在中间产物 6 的重要措施。

## 2 构象和构型

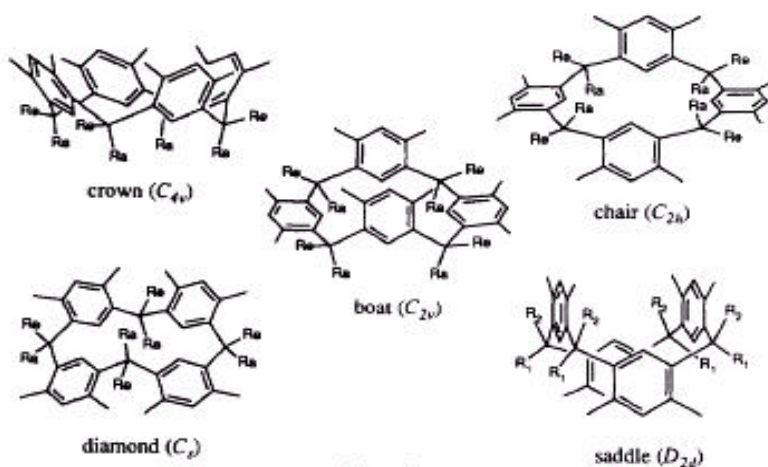


图 5 间苯二酚类杯芳烃主体环的五种构象

Fig.5 The five conformations of the macrocyclic ring of resorcinarene

与其它杯芳烃相似, 间苯二酚类杯芳烃具有如下五种主体环的构象<sup>[10]</sup>: 冠状或碗式、船式、椅式、菱形(或钻石型)、鞍式(见图 5)。作为各个间苯二酚单元桥连的亚甲基上取代基的相对构

造又有四种(见图 6)等。由此造成了异构体的多样性和异构体之间的互变性。这类杯芳烃大多数较难溶解,一般只溶于为数不多的几种溶剂如 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、*N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)等之中,原料和一些产物也比较容易被氧化,这也许正是这类杯芳烃没有像经典的常见杯芳烃那样被广泛研究的原因之一。

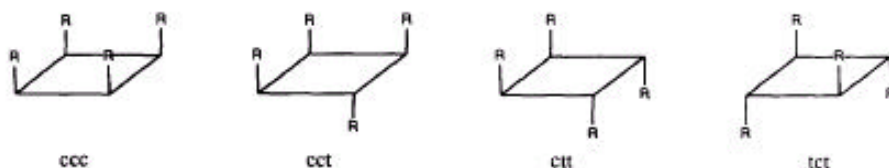


图 6 相应亚甲基桥上取代基的构型

Fig.6 The relative configuration of the substituents at the methylene bridges

### 3 衍生化和性质

由于上述方法直接合成出来的间苯二酚类杯芳烃包含其他小物种(如离子、中性分子等,可统称为客体)的能力较弱,所以目前研究的重点是对这类杯芳烃进行衍生化和功能化,以改善和提高它们对客体的识别、包含等能力(甚至像生物酶那样对客体具有专一的手性识别)。

简单功能化的间苯二酚类杯芳烃配合其它试剂附载在色谱柱上,或硅胶表面,或者制成单层、多层膜等,可以起到识别(检测)、化学分离、纯化或运输客体小物种的作用。这方面的研究已取得了一定的进展<sup>[11~13]</sup>。以下重点介绍间苯二酚类杯芳烃经过复杂衍生化、功能化之后的研究成果。

#### 3.1 穴状杯芳烃(Cavitands)

Cram<sup>[14]</sup>于 1982 年首次合成穴状杯芳烃,它是指间苯二酚类杯芳烃相邻苯环上的相近两个酚羟基通过一个以共价键结合的桥连基团连接起来而形成的一种穴状大环有机化合物。一般形成四桥连化合物(见图 7),但也有仅形成二、三桥连的,其特点是改善了间苯二酚类杯芳烃的难溶解性和易氧化性,具有较大的刚性和较大的孔穴可以容纳、包含其它较小物种。

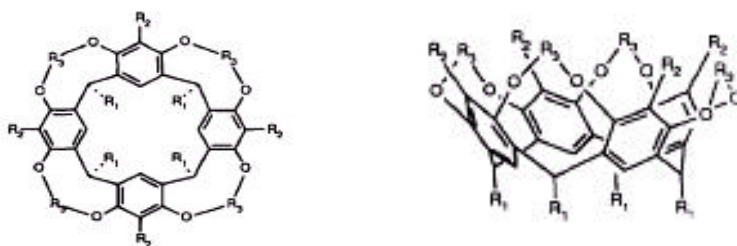


图 7 穴状杯芳杯示例(左为俯视图;右为侧视图)

Fig.7 An sample of cavitands (left:from the top sight; right:from the side sight)

如某些以烷基硅作为桥连基团的穴状杯芳杯可以进行自组装,且具有包含  $O_2$  的能力,显示出其在生物体系中具有贮存和输送  $O_2$  的潜在重要性<sup>[15]</sup>。

#### 3.2 密腔杯芳烃和半密腔杯芳烃(或称笼状杯芳烃和半笼状杯芳烃)(Carcerands and Hemicarcerands<sup>[16]</sup>)

这两种大环有机主体化合物是基于上述的穴状杯芳烃(cavitands)为建筑块而得来的。密腔杯芳烃是两个穴状杯芳烃通过它们的上沿(指图 2 中的  $R_2$  基团所在的一端)以适当的桥连基团  $R_2$  以共价键的方式将它们头对头地桥连起来而得到的新一类具有密闭空腔的双聚杯芳烃(见图 8)。这种新型杯芳烃具有较强的小物种捕获能力。但其缺点是客体小物种一旦被捕捉进入了笼中就很难被交换出来。

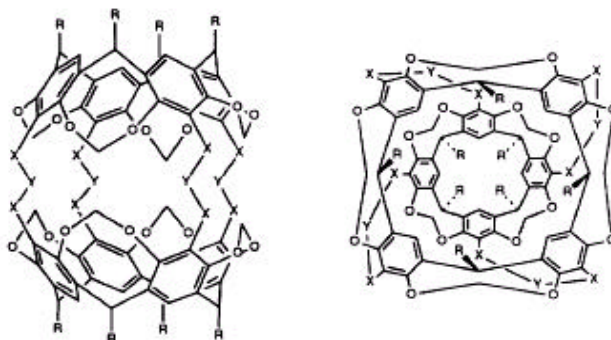


图 8 密腔杯芳烃示例(左为侧视图; 右为俯视图)

Fig.8 An example of Carcerands (left: side view; right: top view)

Cram 等后又制备出了一类半笼状杯芳烃, 这类杯芳烃可通过两种方式得到: 一是在制备笼状杯芳烃时选择更大的上下桥连基团, 二是减少一些上下桥连, 如由四桥连减为二、三桥连, 以创造出更大的桥孔孔洞。

有些笼状或半笼状杯芳烃包含某类小物种之后会显示出动力学上的稳定性, 这意味着它们会在医学领域具有潜在的应用前景<sup>[17,18]</sup>。

半笼状杯芳烃是一类新型、功能独特的分子, 在医学上可以作为缓释药品的输送系统, 在农业上也显示出一些良好的应用前景。但目前被成功装入笼中的最大客体分子的分子量仍只有约 200, 而大多数药品、抗生素和农药一般具有 300~400 的分子量, 这意味着人们尚需制备出具有更大空腔的半笼状杯芳烃<sup>[10]</sup>。

### 3.3 密包杯芳烃(Carceplexes<sup>[10,19,20]</sup>)和半密包杯芳烃 Hemicarceplexes<sup>[19,20]</sup>

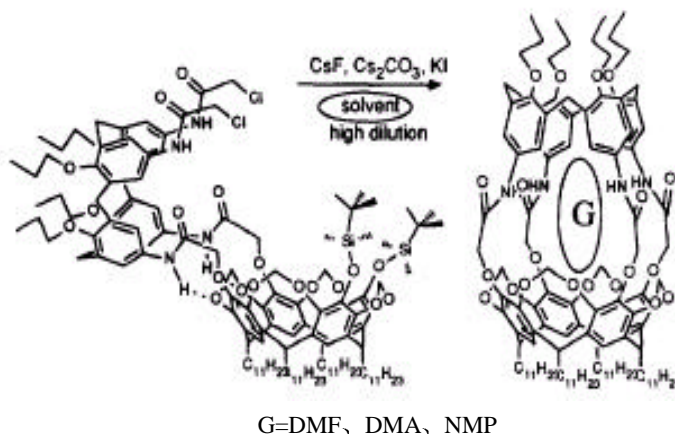


图 9 密包杯芳烃模板诱导反应的典型模式

Fig.9 The typic reaction mode of carceplexes induced by a template, that is a guest

Carceplexes 是一种内笼空腔已经包含有客体小物种的笼状杯芳烃(Carcerands), 内中的客体小物种如果要跑出笼外, 只有通过打断将这个笼状超分子壳壁连接起来的原子桥之间的共价键才会成为可能。由此可见, Carceplexes 和 Carcerands 两者都是间苯二酚类杯芳烃的功能化产物, 都具有较大的笼状空腔, 所不同的只是前者已经包含有客体物种而已。密包杯芳烃具有四个完整的将上下两半部分头对头地桥连起来的桥连基团(见图 9 的图右部分)。半密包杯芳烃则一般只有二、三个桥连基团, 因此半密包型的在其壳壁还拥有小桥洞, 可以允许内包的客体小物种在适当加热或其它比较温和的条件下进出半密包杯芳烃的笼状内腔, 而无须打断任何一根共价键。

需要指出的是, 以上所讨论的大环笼状分子一般是由间苯二酚类杯芳烃作为基本建筑块通过适当的制备手段合成出来的, 但也不排除部分建筑块是经典的苯酚类杯芳烃经功能化之后的产物, 实际上这类杂交的大环笼状分子也有不少的例子(见图 10)<sup>[10,19]</sup>。

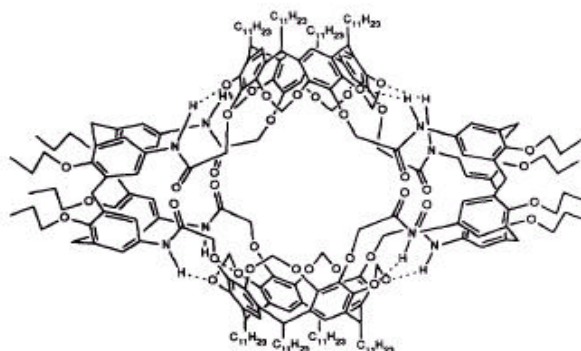


图 10 杂交大环笼状分子示例

Fig.10 An example of hybrid macrocyclic molecule with a large cage

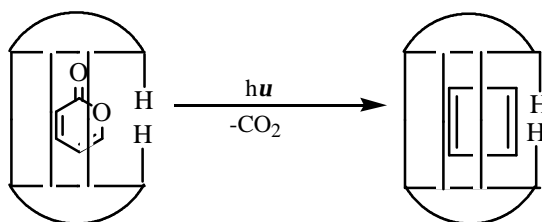


图 11 分子反应器示例

Fig.11 An example of molecular reactor

无论是密包或半密包杯芳烃, 其关笼过程都是通过所谓的模板效应来实现的<sup>[10,19]</sup>。首先, 两个经过功能化的穴状杯芳烃通过两个桥连基团已经预先连接好, 然后合适的客体小物种(作为模板)在适当的反应条件(溶剂、试剂等)存在下, 钻入大环开笼化合物的准空腔, 另外两条桥链随之生成, 完成关笼过程, 得到所谓的密包杯芳烃(见图 9)。如果关笼过程中只有一条桥链生成(也是模板诱导下的组装过程), 则得到所谓的半密包杯芳烃。事实上, 后者更令人感兴趣, 因为它更易实现关笼和开笼(不一定涉及共价键的断裂!)可逆性和可控性。这一点在分子器件中作为分子开关和数据存贮、药品分子的定向释放、药品分子胶囊的制备、分子的分离和纯化、分子反应器<sup>[19]</sup>(见图 11)、人工合成酶等方面都展示了它广泛的应用前景。



## 4 结束语

间苯二酚类杯芳烃的研究表明, 该类容器分子特别是经功能化之后形成的各种具有更大笼状内空腔的容器大分子已显示出其超凡的分子组装、分子识别、分子催化等独特的功能。相信经过全球化学工作者的共同努力, 间苯二酚类杯芳烃及其功能化、衍生化产物会早日得到更多的应用。

## 参考文献

- [1] 黄志镗, 郑企雨. 有机化学, 2001, 21(11): 904~913.
- [2] C D Gutsche. Calixarenes, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998(Reprinted).
- [3] H Erdtman, S Hogberg, S Abrahamsson et al. Tetrahed. Lett., 1968: 1679~1683.
- [4] C D Gutsche. Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry, Stoddart, J.F.Ed., Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989, Vol.1.
- [5] J Vicens, V Bohmer. Eds. Calixarenes: a Versatile Class of Macrocyclic Compounds, Kluwer Academic Press: Dordrecht, 1991.
- [6] R J M Egberink, S Harkema, D N Reinhoudt et al. J. Inclusion Phenom., 1992, 12: 151~153.
- [7] (a) L M Tunstad, J A Tucker, C D Cram et al. J. Org. Chem., 1989, 54: 1305.  
(b) S Bonsignore, E Dalcanele, A Duvoisel et al. Liquid Crystals, 1990, 8(5): 639~649.
- [8] E U Thoden Van Velzen, J F J Engbersen, D N Reinhoudt. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116: 3597~3601.
- [9] F Weinelt, H J Schneider. J. Org. Chem., 1991, 56: 5527~5531.
- [10] P Timmerman, W Verboom, D N Reinhoudt. Tetrahedron, 1996, 52(8): 2663~2704.
- [11] Torsten Sokolieb, Ulf Menyes, Ulrich Roth et al. J. Chromatography A, 2002, 9(48): 309~319.
- [12] J P Santos, M E D Zaniquelli, P J Dutton. Colloids and Surfaces A, 2002, 198: 605~611.
- [13] P Prus, M Pietraszkiewicz, R Bilewicz. Mater. Sci. and Engin. C, 2001, 18: 157~159.
- [14] J R Moran, S Karbach, D J Cram. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104: 5826~5831.
- [15] E C Niederhoffer, J H Timmons, A E Martell. Chem. Rev. 1984, 84: 137~152.
- [16] D J Cram, J M Cram. Container Molecules and their Guests, Monographs in Supramolecular Chem., 1994, Vol.4.
- [17] (a) D J Cram. Nature, 1992, 356: 29.  
(b) H J Choi, D J Cram, C B Knobler et al. Pure Appl. Chem., 1993, 65: 539~543.
- [18] F H Kohnke, J P Mathias, J F Stoddart. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. Adv. Mat., 1989, 28: 1103~1105.
- [19] A Jasat, J C Shermen. Chem. Rev. 1999, 99(4): 931~967.
- [20] R C Helyeson, K Peak, D J Cram et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 5590~5593.