



杯芳烃和柱芳烃桥梁部位的衍生及其功能化

张开拓, 左旻瓚*, 王开亚*, 胡晓玉*

南京航空航天大学材料与科学技术学院, 南京 211106

*通讯作者, E-mail: kwang6@nuaa.edu.cn; huxy@nuaa.edu.cn

收稿日期: 2020-07-15; 接受日期: 2020-08-17; 网络版发表日期: 2020-12-24

江苏省自然科学基金(编号: BK20180055)、中央高校基本科研专项资金(编号: NE2019002)和中国博士后科学基金(编号: 2019M661816)资助项目

摘要 随着大环化学的快速发展, 对杯芳烃、柱芳烃及其他类似化合物的桥梁亚甲基部位进行高效修饰的方法日益引起人们的关注. 桥梁部位修饰后的大环衍生物, 在不改变其原有属性的基础上增加了新的功能, 不仅可以引入更多的功能基团, 而且可以通过主客体的自组装行为, 进一步拓展杯芳烃和柱芳烃等超分子大环在药物递送、化学传感、荧光体系构建等诸多领域的应用. 本文对杯芳烃和柱芳烃桥梁部位修饰的研究进展进行了综述. 按照修饰方法的不同进行分类, 系统阐述了杯芳烃和柱芳烃桥梁部位修饰的方法、修饰后结构的变化, 以及相应的应用拓展, 并进一步讨论了其未来发展所面临的机遇与挑战.

关键词 杯芳烃, 柱芳烃, 桥梁亚甲基, 自组装, 超分子化学, 主客体作用

1 引言

大环化学是20世纪60年代以来兴起的一门交叉边缘学科, 随着大量的大环化合物被人工合成而得以迅速发展. 大环化学是研究众多大环化合物的结构、合成、性质及应用的化学^[1]. 大环化合物包括冠醚、环糊精、卟啉、杯芳烃、柱芳烃、葫芦脲及其他环状化合物. 长期以来, 对杯芳烃和柱芳烃功能化的研究主要集中在与苯环直接相连的取代基结构上^[2], 如通过对苯环的上下边缘进行酰化和烷基化等反应, 从而构造出各种各样的衍生物. 这些化合物通过新的基团获得其他额外的性能, 能够与特定的客体产生主客体自组装效应^[3], 从而被广泛应用于药物递送中的示踪^[4,5], 功能纳米材料^[6], 目标分子的捕获、存储和分离^[7,8]等

领域. 近年来, 杯芳烃和柱芳烃因为具备较易修饰的桥梁亚甲基(*meso*位)结构受到了更多的关注, 对于桥梁部位的修饰和应用正在趋于成熟. 此外对其桥梁部位进行修饰则可以进一步丰富杯芳烃和柱芳烃衍生物的种类, 拓展其在更多领域的应用.

杯芳烃是由对位取代的苯酚与甲醛在碱性条件下反应得到的一类环状缩合物, 它是继冠醚和环糊精之后, 出现的“第三代超分子主体”^[9]. 由于杯芳烃的苯环由单桥连接, 自由度较高, 可以自由旋转, 所以杯芳烃具有多种构象异构体^[10-12]. 例如, 对叔丁基杯[4]芳烃主要有4种不同的构象异构体. 但是, 当在羟基位置引入的官能团足够大时, 由于整个分子体系的空间位阻作用, 使得苯环单元不能自由翻转, 从而得到固定构象的对叔丁基杯芳烃. 对于因杯芳烃异构体而对其桥梁修

引用格式: Zhang K, Zuo M, Wang K, Hu XY. *Meso* position functionalized calix[n]arenes and pillar[n]arenes and their applications. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 1–12, doi: 10.1360/SSC-2020-0136

饰产生影响的情况, 本文在部分受其影响的实验中作出了单独描述. 对杯芳烃苯环上缘的取代基、下缘的酚羟基以及连接苯环单元的亚甲基进行选择性感官化, 是杯芳烃主要的修饰方法^[13-15]. 随着研究的系统和深入, 对于亚甲基部位的修饰日益引起人们的关注. 对杯芳烃桥梁部位修饰得到的化合物主要有单桥、多桥和全桥取代的衍生物. 在“一步法”合成杯芳烃后, 可通过 N -溴代丁二酰亚胺(NBS)溴代法、氧化法和锂化法再对桥碳进行修饰; 而在“多步法”合成杯芳烃时, 可以在片段化合物的桥碳上引入官能团, 从而实现缩合成环后桥碳的修饰, 得到的衍生物可继续氧化或参与其他反应. 此外, 在全取代的衍生物中, 因取代基空间构象不同会形成不同的异构体, 在不考虑苯环旋转的情况下, 杯[4]、杯[6]、杯[8]芳烃可能分别存在4、8和18种异构体^[10]. 就杯[4]芳烃而言, 这四种异构体分别为rccc、rctc、rctt和rctc型(如果其中三个桥梁取代基与第一个空间位置相同, 即为全顺式异构体rccc).

Ogoshi等^[16]于2008年报道的一类大环化合物柱芳烃也是一类含meso位的超分子大环主体. 柱芳烃由于其独特的结构和相关的理化性质, 在主客体和超分子化学中的地位越来越重要^[17]. 柱芳烃的对称柱状结构使其比杯芳烃更易于构筑成相互贯穿的聚合物和管状组装体, 因此可用于制备分子尺度的多孔材料^[18], 并且柱芳烃比杯芳烃具有更加刚性的骨架结构, 使其可以高效识别某些特殊的客体分子^[19-21]. 基于上述特殊性质, 促使其在人工跨膜通道, 控制传递系统, 碳杂化材料的分散、萃取与吸收, 液晶, 金属-有机骨架, 传感与检测等领域的广泛应用^[22]. 以往的研究对柱芳烃的苯环上、下缘的修饰较多^[23], 而对柱芳烃桥梁meso位的修饰却少有报道. 受杯芳烃桥梁亚甲基修饰的启发, 柱芳烃桥碳的修饰正逐步引起化学家的重视, 通过溴代法和锂化法等, 可直接用于合成单取代或多取代的柱芳烃衍生物, 也可在“多步法”缩合成环的过程中, 构建meso位被修饰的具有柱芳烃骨架的衍生物. 此外, 关于柱芳烃构象异构方面的研究, Ogoshi等^[24]在其2013年的研究中总结了柱[5]芳烃有8种构象, 柱[6]芳烃有13种构象, 并且由于柱芳烃的空腔可以满足苯环的快速旋转, 柱芳烃的构象异构体极难分离, 只有在极低温度下或在苯环上修饰抑制旋转的基团, 才能使柱芳烃保持单一构象. 关于柱芳烃meso位修饰的研究报道很少, 至于构象异构对meso位的修饰是否有影响

尚未可知, 这也是后续研究可以关注的方向.

本文全面总结了以杯、柱芳烃为基础, 对其meso位进行修饰并得到了一系列桥梁部位功能化的杯芳烃及柱芳烃衍生物. 这些研究工作拓宽了杯、柱芳烃在药物转运、物质识别和分子机器等方面的应用(图1). 同时, 通过对前人工作的分析, 总结了在meso位进行修饰的主要实验方法, 也为后续杯、柱芳烃meso位的衍生化研究提供了指导意义.

2 杯芳烃的修饰方法

2.1 NBS溴代法

溴代法是杯芳烃的主要修饰方法之一, 根据meso位的取代数量可分为全取代、部分取代和单取代. 其中全取代的相关研究开始较早, 合成方法也较为成熟. 在非极性溶剂 CCl_4 中, 甲氧基杯[n]芳烃与NBS中的溴自由基发生反应, 可制备全溴代的杯[n]芳烃衍生物(图2). 当反应物为杯[4]芳烃1a^[25,26]、杯[5]芳烃1b^[27]、杯[6]芳烃1c^[28]或脱叔丁基杯[4]芳烃的甲醚衍生物^[29]时, 产物均为全取代的rccc异构体. 杯[8]芳烃1d在溴化反应中得到的全取代产物, 其构象立构体理论上有18种, 由于杯[8]芳烃空腔较大, 苯环可以自由快速旋转, 因此不考虑杯芳烃本身由于苯环旋转产生异构体的情况. 在这些异构体中, 核磁检测到的产物组

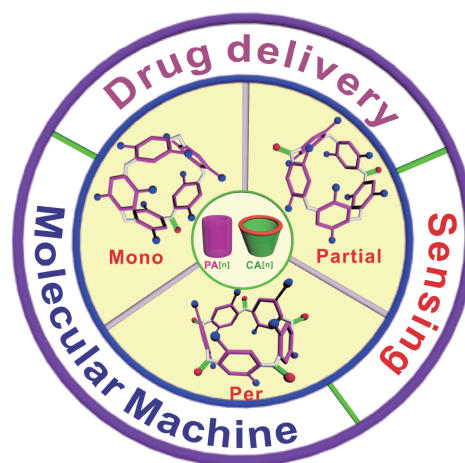


图1 杯、柱芳烃meso位单取代、部分取代和全取代衍生物及其在药物递送、物质识别和分子机器领域的应用(网络版彩图)

Figure 1 meso Position functionalized calix[n]arenes and pillar[n]arenes, and their applications in the fields of drug delivery, sensing, and molecular machine (color online).

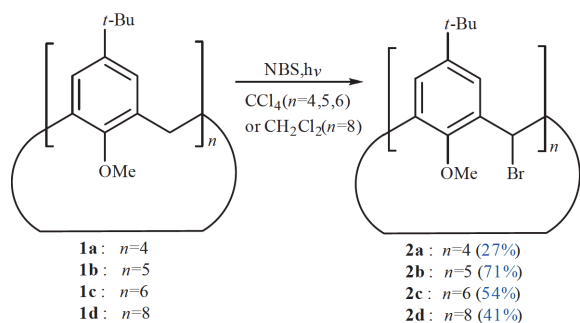


图2 杯[n]芳烃的NBS溴代反应(网络版彩图)

Figure 2 The bromination reaction of calix[n]arenes with NBS (color online).

成包括约31%的 rt_3ct_3 异构体、9%的 $rt_2c_2t_2$ 、8%和7%的两个具有 C_s (或 C_2)和 C_{2h} 对称性的异构体, 以及45%的其他异构体。其最主要的产物八溴衍生物 rt_3ct_3 异构体为一组对位顺式取代、其余位置反式取代的化合物; 当其在氯仿中加热时会再次异构化, 形成异构体的平衡混合物^[30]。上述混合物通过重结晶的方法, 将粗产品溶在热异丙醇中, 再降温过滤可得到 rt_3ct_3 型单一异构体^[31]。

除全取代的产物外, 还有发生部分取代的情况。基于Jabin等^[31]于2009年的工作, 在苯环的羟基位置引入叔丁氧羰基(butyloxy carbonyl, Boc)保护基团, 杯[6]芳烃会有3种构象分别为1,2,3-交替、1,3-交替和1,3,5-交替构象。在此基础上, Biali等^[32]于2015年发现, 在辐照及过量NBS的条件下, 溶剂选择氯仿和水, 含保护基团的杯[6]芳烃衍生物3发生溴化反应, 最终得到的产物为取代基构象为1,2,4,5- rt_2t_2 型, 苯环构象为1,2,3-交替构象, 并且其中一个Boc基团由于旋转包含在空腔中的四溴衍生物4 (图3)。四溴代衍生物的亚甲基在进一步溴化反应中表现出来的惰性可能与上述苯环交替构象造成亚甲基上氢原子化学环境相同有关。Biali等解释为亚甲基氢的等斜位置或者与邻近大基团Boc的空间位阻作用有关。该杯芳烃进一步脱保护后会形成完整的环内OH排列, 并且由于酚羟基氢键作用可确保其构型的稳定。

上述反应中得到的溴代杯芳烃可进一步水解氧化, 如2b和2c可经两步反应制得桥梁亚甲基羰基化的酮杯[n]芳烃6b和6c ($n=5, 6$)。此过程涉及碱性水解, 得到相应的氧化产物羟基杯芳烃衍生物5 (图4)^[33]。

Biali等^[25-27]在2007~2009年相继发现溴代杯芳烃衍生物还可进行一系列亲核取代反应, 得到桥梁亚甲

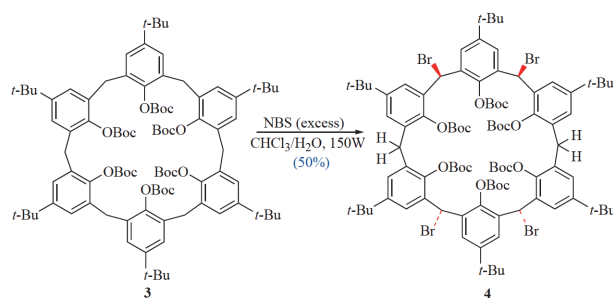


图3 含Boc保护基的杯[6]芳烃在过量NBS条件下的溴代反应(网络版彩图)

Figure 3 The bromination reaction of Boc-protected calix[6]arenes with excess NBS (color online).

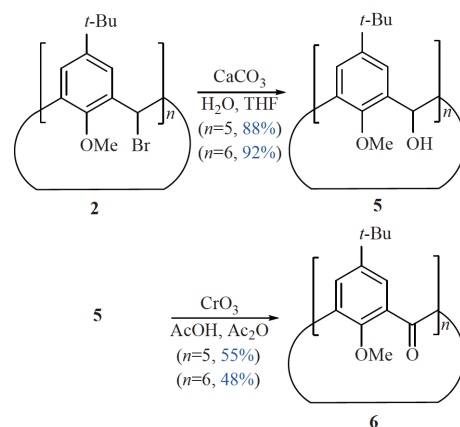


图4 溴代杯[n]芳烃2在碱性条件水解成5, 再氧化5成酮杯[n]芳烃6 (网络版彩图)

Figure 4 Bromocalixarenes hydrolyzed over $CaCO_3$ to give 5, and the oxidation of 5 gave keto[n]calixarenes 6 (color online).

基部位修饰O-、N-、S-甚至C-等功能基团的衍生物。在电离溶剂介质中, 溴代杯芳烃衍生物和亲核试剂的混合物通过加热回流进行反应(图5)。该反应进行不需要路易斯酸, 电离溶剂提供了C-Br裂解和稳定桥梁亚甲基碳正离子中间体所必需的极性介质。一般在HNU (亲核试剂Nu的共轭酸)中, 此类反应成功进行的必需条件是存在过量的氟化溶剂, 如2,2,2-三氟乙醇(TFE)、1,1,1,3,3,3-氟异丙醇(HFIP)或三氟乙酸(TFA)。溴代杯[4]芳烃衍生物还可以与活泼性亲核试剂(如叠氮化合物和硫氰酸盐)反应, 得到立体异构体的混合物。溴代杯芳烃2b和2c与1,3-戊二酮等高烯醇化合物反应, 可在桥上构建含有乙酰丙酮基的杯芳烃^[28,30]。此外, 通过溶剂化的傅克反应, 还可在桥碳上引入芳香基团^[34]。在上述情况下, 反应对立体结构具有选择性, 只生成全顺式衍生物。

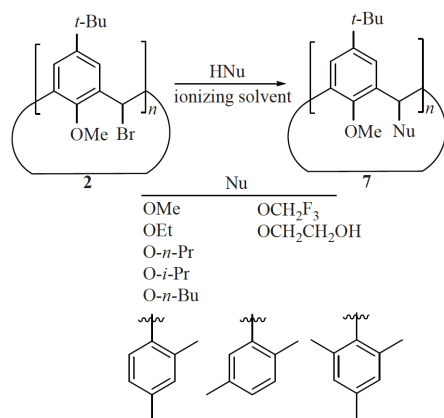


图5 溴代杯芳烃2的亲核取代反应

Figure 5 Nucleophilic substitution reactions of bromocalixarene 2.

2.2 NBS氧化法

2013年, Fischer等^[35]报道了通过NBS直接氧化得到酮杯[4]芳烃四甲醚的简便合成方法^[36]. 杯[4]芳烃1a可在紫外光照射条件下与过量的NBS发生溴化反应, 以CHCl₃和水的混合物作为溶剂, 一步得到全取代酮杯[4]芳烃6a (图6). 与溴代反应(图3)不同的是, 在此过程中没有分离出溴代产物, 虽然不排除存在桥梁部位取代的八溴中间体以及其他同时含有C=O和CBr₂的中间化合物, 但无论哪种中间物, 它们都具有高度反应活性, 并被微量水水解继而生成相应的四酮取代物6a.

Biali课题组^[37]于2010年报道了溴代法合成单取代杯[6]芳烃的方法, 在四氢呋喃(THF)、水、CaCO₃中, 通过与NBS的光化学反应来实现亚甲基桥的修饰(图7). 由于空间位阻的原因, 溴自由基对杯芳烃1c中氢原子的进攻较慢, 所以THF溶剂分子与NBS的反应与1c的溴化反应形成了竞争关系, 导致单羟基杯芳烃衍生物8的产率很难提高. 后续反应中杯芳烃8的羟基可通过与SOCl₂反应后, 进一步进行后续的衍生化.

2.3 锂化法

2001年, Bennett课题组^[38]发现了一种新的杯[4]芳烃亚甲基桥位置的单取代方法, 他们发现四甲氧基对叔丁基杯[4]芳烃1a易与正丁基锂反应, 得到一种单锂化中间体. 该中间体亚甲基桥位置可被烷基卤代物或二氧化碳取代, 得到单取代杯[4]芳烃衍生物9 (图8). Lappchen课题组^[39]在2015年也采用上述锂化法在桥梁

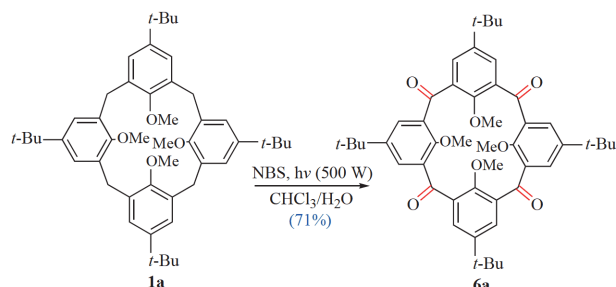


图6 杯[4]芳烃与过量NBS合成全取代酮杯[4]芳烃(网络版彩图)

Figure 6 The synthesis of ketocalix[4]arene by calix[4]arene with a large excess of NBS (color online).

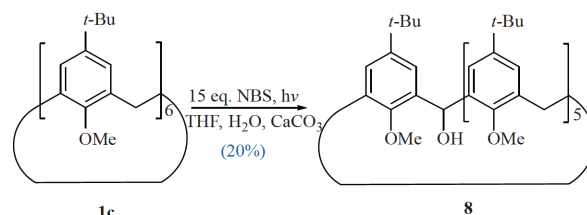
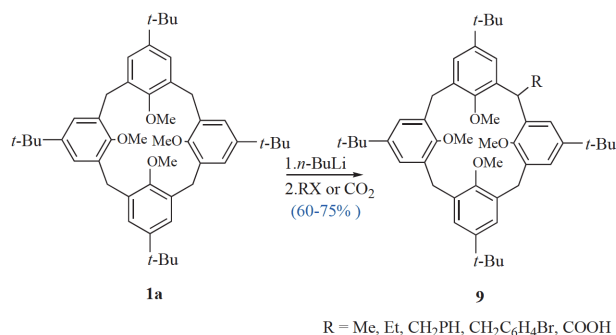
图7 杯[6]芳烃在THF/水/CaCO₃中与NBS发生光化学反应(网络版彩图)Figure 7 The photochemical reaction of calix[6]arene with NBS in THF/water/CaCO₃ (color online).

图8 杯[4]芳烃的锂化反应及亲电反应制备单取代衍生物(网络版彩图)

Figure 8 Preparation of mono-functionalized calix[4]arene by lithiation and electrophilic substitution (color online).

部位引入新的官能基团, 锂化后的桥梁部位可与亲电试剂反应从而修饰上其他基团. 有关杯[6]芳烃桥梁亚甲基修饰的研究Shalev和Biali^[40]曾在2019年报道过, 他们使用正丁基锂和氧气对杯[6]芳烃进行修饰, 在对位上引入了羟基官能团, 并且发现对位上的羟基可形成顺反异构体, 而对于杯[4]芳烃在上述条件下, 只能

得到单取代的衍生物。

Fantini课题组^[41]也提出了一种甲氧基杯[4]芳烃衍生物的制备方法,其方法是将反应物与 $n\text{-BuLi}$ 反应,然后将单锂化衍生物**10**溶解滴加到大量的 CCl_4 中。或者反向添加,将四氯化碳直接加入到锂化杯芳烃中,得到氯杯芳烃**11**和杯芳烃二聚体**12**的混合物(图9)。另外, Fischer和Weber^[42]将锂化法制备的单取代杯芳烃衍生物作为基元,进一步得到了通过柔性键相连接的杯芳烃二聚体^[39]。

基于锂化二苯甲烷与二苯甲酮制备四苯乙烯的方法,柏铭课题组^[43]用甲氧基杯[4]芳烃与二苯甲酮反应,合成了桥梁部位修饰四苯乙烯(tetraphenylethylene, TPE)结构的甲氧基杯[4]芳烃衍生物,进一步脱去甲氧基得到羟基杯[4]芳烃衍生物**13**。因为四苯乙烯本身具有异构体结构,所以生成的杯芳烃衍生物也具有M和P两种异构体,并且构建了具有聚集诱导发光效应(aggregation-induced emission, AIE)效应的大环化合物(图10)。

2.4 CrO_3 氧化法

2004年, Biali等^[44]还提出了一种使用氧化铬在杯芳烃桥梁部位直接进行氧化构造羰基的方法,合成了酮基杯[n]芳烃衍生物。如前文所述,杯[4]芳烃由于苯环旋转会产生不同的构型,通常被描述为圆锥体(“cone”)、部分圆锥体(“paco”)、1,2交替(“1,2-alt”)和1,3交替(“1,3-alt”)这四种构象异构体。最常见的圆锥形在溶液和固态中由于氢键的作用,能够稳定地保持圆形阵列的锥形构象。在使用 CrO_3 对叔丁基杯[4]芳烃进行氧化制备酮基杯[4]芳烃过程中发现,氧化过程对杯芳烃苯环的空间构象很敏感。当叔丁基杯[4]芳烃为部分圆锥体(“paco”)构象**14**时,氧化产物为邻位取代的二酮基杯[4]芳烃**15**;而当1,3交替(“1,3-alt”)的构象**16**作为反应物时,氧化产物为全取代的四酮基杯[4]芳烃**17**(图11)。他们给出的解释是位于同向排列苯环间的亚甲基比位于反向排列苯环间的亚甲基抗氧化性强。另外,1,3交替(“1,3-alt”)构象叔丁基杯[4]芳烃**16**与 CrO_3 氧化的产物中含有三羰基杯[4]芳烃^[45]。

Görmar等^[46]在1990年报道了通过用 NaBH_4 还原酮基杯[4]芳烃衍生物**18**的羰基,得到的产物为 meso 位全羟基取代的对叔丁基羟基杯[4]芳烃衍生物。在此基础上, Biali等^[47]对该反应进行深入研究发现,在2-丙醇中

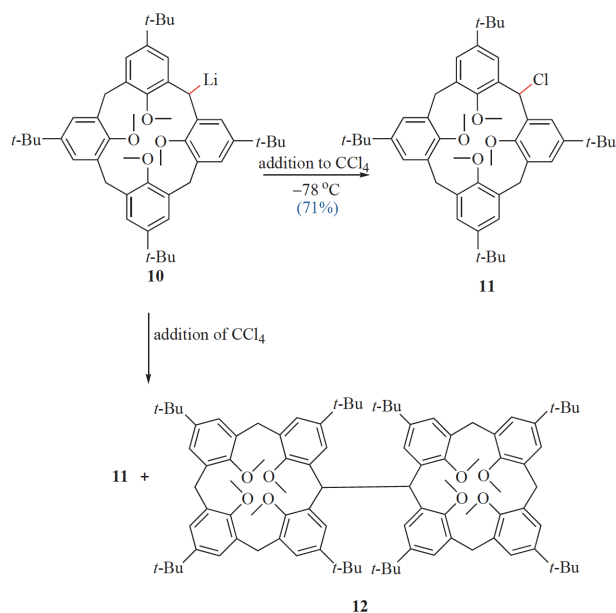


图9 杯[4]芳烃一氯衍生物以及杯[4]芳烃单键相连二聚体的制备(网络版彩图)

Figure 9 The preparation of monochloro derivative of calix[4]arene and single bond linked calix[4]arene (color online).

用 NaBH_4 还原杯[4]芳烃**18**的羰基,然后将产物在甲醇/硫酸中加热回流,得到 meso 位全甲氧基取代的四羟基杯[4]芳烃衍生物**19**,并且通过Boc基团取代苯环上的羟基证实还原反应是在桥梁亚甲基上发生的(图12)。

2.5 片段成环

片段成环是选择性地构造功能化片段,然后通过片段缩合反应合成杯芳烃,从而实现桥梁部位的衍生。此方法首先由Böhmer等^[48,49]和Sartori等^[50]提出。Sartori等^[50]于1994年通过制备具有所需官能团的片段,如具有取代亚甲基桥**20**的苯酚二聚体和双(溴甲基)苯酚二聚体**21**。在路易斯酸(如 TiCl_4)催化下,这些片段通过(2+2)环合得到单取代的杯[4]芳烃衍生物(图13)。Thondorf于1998年发现当前体化合物含有三个苯环时,通过(3+2)片段缩合反应可制备 meso 位取代的杯[5]芳烃衍生物,同时可以得到副产物杯[8]芳烃衍生物,其产率低于(2+2)缩合反应^[51]。

片段缩合方法也被陈传峰等^[52,53]在2009年成功应用于制备含有三联苯结构的杯[6]芳烃衍生物。Wulff等^[54,55]也报道过一种基于双炔**24**与双(卡宾)配合物**23**反应的方法(图14)^[56]。与经典的片段缩合方法不同,其在环化过程中构建了两个酚羟基取代的苯环。由于取

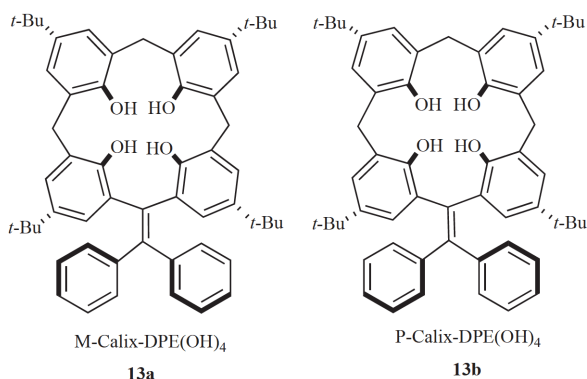


图 10 M-杯[4]芳烃衍生物**13a**与P-杯[4]芳烃衍生物**13b**的结构

Figure 10 The chemical structure of M-Calix-DPE(OH)₄ (**13a**) and P-Calix-DPE(OH)₄ (**13b**).

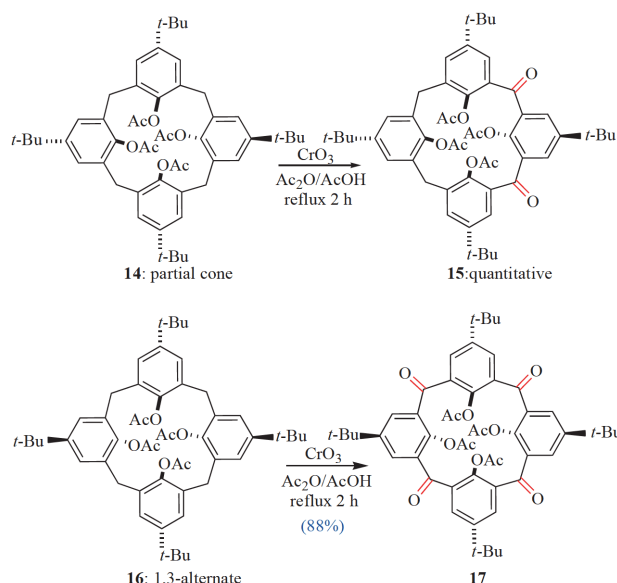


图 11 使用CrO₃氧化对叔丁基杯[4]芳烃四醋酸酯的反应(网络版彩图)

Figure 11 The oxidation of the atropisomer of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene tetraacetate with CrO₃ (color online).

代亚甲基的基团在环化过程中不发生裂解, 因此该方法可用于合成目标产物的前体, 用于制备具有手性及光学特性的亚甲基取代杯[4]芳烃衍生物**25**^[57].

Sone等^[58]于1996年以对叔丁基羟基二苯甲烷为原料, 定向氧化其桥梁亚甲基为酮**26**, 通过傅克反应向两侧衍生出两个苯环, 最后再环合以制备*meso*位取代的酮杯[4]芳烃衍生物**27** (图15). 核磁研究表明, 酮杯芳烃中的桥联C=O与邻酚OH基团之间的强分子内氢键削弱了母体杯芳烃的环氢键, 使杯芳烃的构象更加

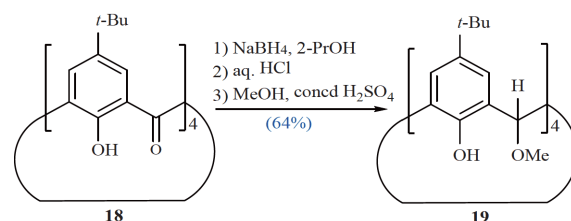


图 12 四羟基酮杯芳烃在2-丙醇中被NaBH₄还原的反应(网络版彩图)

Figure 12 The reduction of the carbonyl groups of tetrahydroxyketocalix[4]arene with NaBH₄ in 2-propanol (color online).

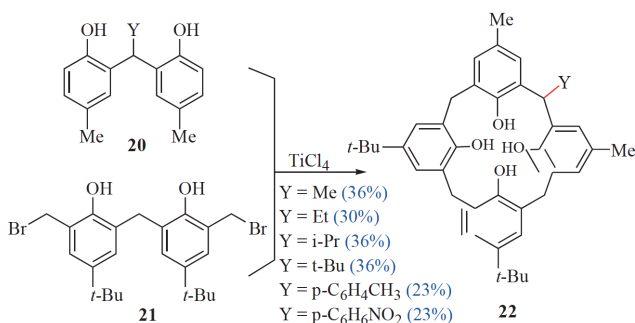


图 13 功能化片段(2+2)合成杯[4]芳烃(网络版彩图)

Figure 13 Synthesis of substituted calix[4]arene derivatives by (2+2) fragment condensations (color online).

灵活. 该合成方案也被成功应用于酮杯[5]和杯[6]芳烃衍生物的制备.

2.6 其他方法

还有一些非常规的将杯芳烃桥梁亚甲基部位进行官能化的修饰方法, 一般直接从已合成的杯芳烃入手, 使杯芳烃生成具有一个或两个特定取代基的烷基化桥的衍生物. Georghiou等^[59]于2007年利用双(苯乙炔基)杯[4]芳烃**28**经过光化学环异构化反应得到杯芳烃衍生物**29**, 其中构建了单个亚甲基桥相邻苯环的双环杯芳烃衍生物(图16). Lhoták课题组^[60]在2014年也报道了一种杯[4]芳烃桥梁亚甲基定向选择性烷基化反应, 该衍生物先在两苯环的上缘位置构造单键桥, 类似于化合物**29**, 然后用锂化法在单键桥对应的桥梁亚甲基部位修饰取代基团, 后续反应中由于碳负离子的存在, 可以形成由碳碳单键连接的二聚体结构. Buccella和Parkin^[61]提出在杯[4]芳烃的钨络合物中, C-H键的氧化加成提供了一种烷基氢化物物种, 使得其中一个亚甲基被金属化.

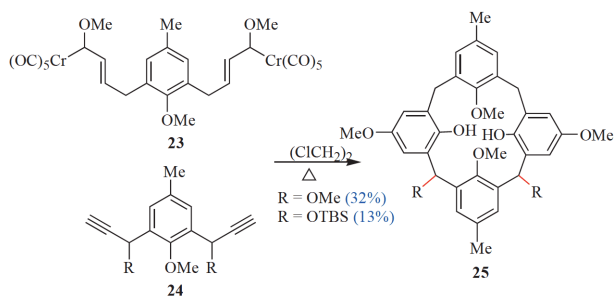


图 14 基于双炔与双(卡宾)配合物片段缩合构造杯[4]芳烃桥取代衍生物(网络版彩图)

Figure 14 The synthesis of methylene-substituted calix[4]arenes by the reaction of diynes with bis(carbene) complexes (color online).

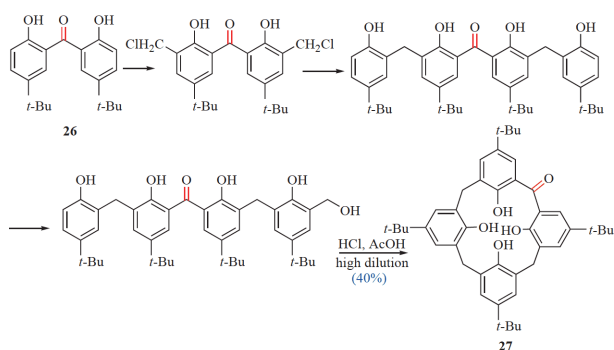


图 15 逐步环合方式合成含酮杯[4]芳烃衍生物(网络版彩图)

Figure 15 A stepwise route involving cyclization of calix[4]arene monooxo derivatives (color online).

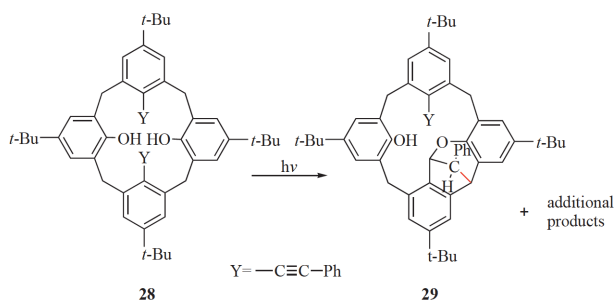


图 16 双(苯乙炔基)杯[4]芳烃28经过环异构化的光化学反应得到杯芳烃衍生物29

Figure 16 Bis(phenylethynyl)calix[4]arene 28 undergoes photochemical cyclization to afford the calixarene derivative 29.

3 柱芳烃的修饰

3.1 NBS氧化法

Nierengarten课题组^[62]于2018年首次报道了一种柱芳烃桥梁部位修饰的方法。在NBS存在下,柱[5]芳烃30的桥梁亚甲基经溴代、水解得到羟基取代的柱

[5]芳烃31,然后用BaMnO₄氧化实现了桥梁碳上羟基向酮的转化32 (图17)。在此之前,曹德榕等^[63]亦报道了类似研究,但是他们所选择的溶剂为极性溶剂丙酮,发现柱[5]芳烃与过量的NBS没有发生亚甲基部位的溴代,而是发生了大环的裂解,得到双(4-溴-2,5-二甲氧基苯基)甲烷。这一结果似乎表明,柱[5]芳烃不像其他酚类大环如杯[n]芳烃那样稳定,因此不能采用NBS来制备全取代的产物。

3.2 锂化法

2018年,柏铭课题组^[64]合成了含有四苯乙烯(TPE)结构的柱[5]芳烃衍生物33,之前他们曾报道过杯芳烃修饰TPE结构的方法。对柱芳烃和杯芳烃桥梁部位的修饰,正丁基锂的用量有所不同,反应生成含醇的偶联中间体,随后在甲苯与对甲苯磺酸中回流脱水生成最终产物33 (图18)。相比于NBS溴代的方法,使用正丁基锂拔氢的方法,避免了大环会发生断裂的可能。

3.3 片段成环

郑炎松等^[65]于2014年报道了一种将TPE结构嵌入柱[6]芳烃骨架的合成方法(图19),以4,4'-二甲基四苯基乙烯为原料,经NBS溴代得到中间体TPE二溴化物

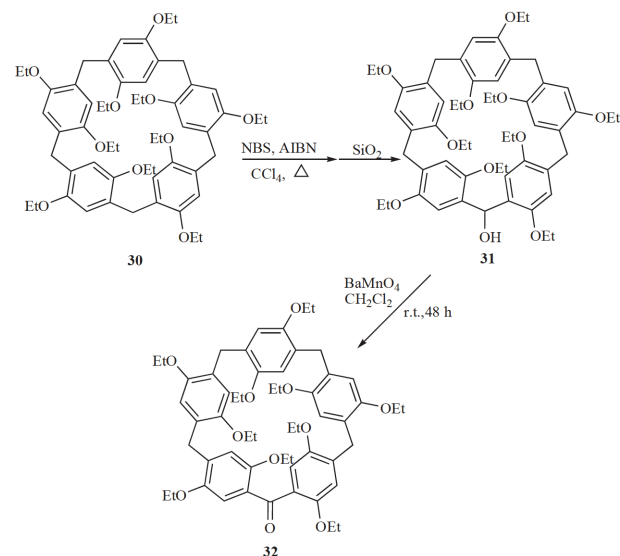


图 17 柱[5]芳烃被少量NBS处理后在硅胶中水解得到31,然后氧化羟基柱[5]芳烃31得到酮柱[5]芳烃32

Figure 17 Pillar[5]arene was treated with a slight excess of NBS, then hydrolyzed over SiO₂ to give alcohol 31, and the oxidation of alcohol 31 gave ketone 32.

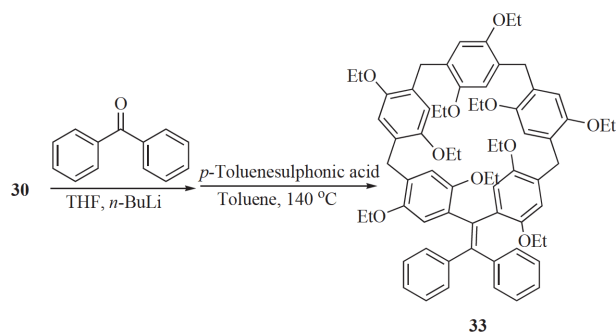


图 18 使用正丁基锂合成柱[5]芳烃衍生物

Figure 18 The synthesis of pillar[5]arene derivative with *n*-BuLi.

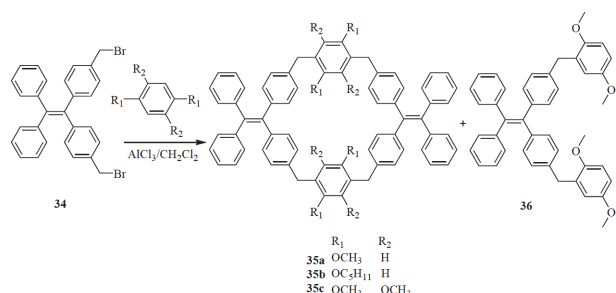


图 19 傅克烷基化法片段合成柱[6]芳烃衍生物

Figure 19 The synthesis of pillar[6]arene derivative by Friedel-Crafts alkylation.

34. 在无水氯化铝条件下, 1,4-苯二酚醚与34发生傅克烷基化反应, 得到含TPE结构的柱[6]芳烃骨架分子35. 在反应中, 若1,4-苯二酚醚过量, 则会生成非环合的副产物36.

4 柱芳烃的应用

4.1 构建光活性分子器件

Nierengarten课题组^[62]利用NBS氧化法合成酮柱[5]芳烃后, 将酮柱[5]芳烃与对甲苯磺酰肼进行酮氨缩合反应得到对甲苯胺, 再与C₆₀缩合反应合成了富勒烯柱[5]芳烃衍生物37. 这个结构可用来制备轮烷, 并且借助富勒烯的性质能实现特定光化学效应. 由富勒烯官能化的柱芳烃和带有卟啉基团的轴会发生主客体结合, 其中卟啉发光效应会被富勒烯有效地淬灭, 因此其产物分子可看作是一种光活性分子器件(图20)^[66]. 由于其易于制备, 所以富勒烯柱[5]芳烃衍生物37可用于构建更复杂的超分子光活性分子器件和新型分子机器.

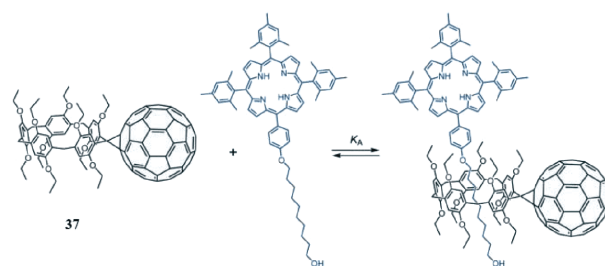


图 20 富勒烯柱[5]芳烃衍生物和卟啉形成的轮烷结构(网络版彩图)

Figure 20 The construction of rotaxanes of a methanofullerene derivative bearing a pillar[5]arene subunit and porphyrin (color online).

4.2 在药物递送中的示踪作用

Läppchen课题组^[39]在杯芳烃桥梁部位经过锂化反应进行修饰可以合成一系列新型的可运载抗肿瘤组织血管形成药物的示踪剂, 杯芳烃衍生物38是一种能有效抑制肿瘤血管生长的化合物. 新合成的杯芳烃类似物39的结构与38相似, 但其对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)和人卵巢癌细胞(MA148)细胞存活的抑制作用分别比本体38强4倍和10倍. 所有的单烷基杯芳烃衍生物都比38更有效地降低了细胞活力. 随着烷基链长度的增加, 杯芳烃类似物39对HUVEC系列的作用效果增强. 含放射性示踪剂的化合物40和41具有相似的示踪效果, 而两种类似物对MA148细胞生长的抑制都有所提高. 此外, 还可以通过叠氮化合物与炔键反应构造柔性链三聚乙二醇(PEG3)来连接两个杯芳烃的桥梁碳构造二聚体结构, 对于这两种细胞而言, 二聚体结构的抑制效果仅为单体38的两倍(图21).

4.3 荧光传感器

郑炎松等^[65]报道了具有AIE效应的四苯乙烯柱[6]芳烃35, 他们根据柱芳烃对客体分子如缺电子的百草枯等具有高度的选择性识别能力, 推断出含TPE结构的柱[6]芳烃聚集体亦可吸收缺乏电子的2,4,6-三硝基甲苯(TNT). 于是他们使用具有AIE效应的TPE柱[6]芳烃制备了荧光开关器件, 在与众多硝基芳香族化合物(nitroaromatic compounds)结合中, 不同于其他硝基化合物, 只有TNT可使TPE柱[6]芳烃发生荧光的快速淬灭, 因此39可以选择性地检测TNT.

柏铭等^[64]在基于锂化法合成的四苯乙烯柱[5]芳

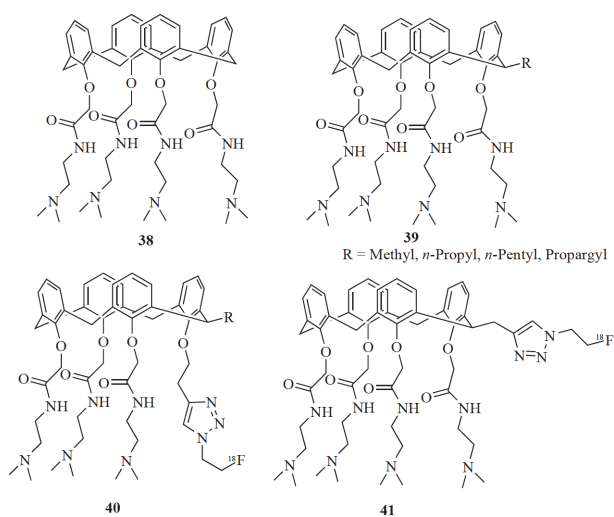


图 21 杯芳烃衍生物38和新的类似物39, 带有示踪剂的杯芳烃衍生物40和41

Figure 21 Chemical structure of compound 38, novel analogs 39, and radiotracers 40 and 41.

烃33内部结合己二腈分子, 在晶体中, 发现分子构象发生显著变化, 几乎淬灭了该化合物的AIE效应, 所以推断客体分子扮演了机械开关的角色, 从构象控制方面为多功能荧光体系的发展提供了一个可行的设计方向. 在THF中, 柱[5]芳烃33的稀溶液(20 mM)产生非常微弱的荧光, 发射峰出现在约445 nm处, 部分原因是因为TPE和柱芳烃共用的两个苯环, 使其运动受到了限制. 加水后, 荧光增强, 表明该化合物还具有典型的聚集诱导荧光增强(AIEE)性质(图22).

5 总结与展望

我们对杯芳烃和柱芳烃在其 $meso$ 位的修饰方法进行了全面且系统的总结, 并为其他含桥大环芳烃化合物后续可探索的领域提供了理论支撑. 杯、柱芳烃类含桥大环 $meso$ 位的修饰方法主要可概括为以下3个方面: (1) 对于已成环的杯芳烃化合物主要有NBS溴代法、NBS氧化法、正丁基锂锂化法和氧化铬氧化法等修饰 $meso$ 位的方法; (2) 对于单体环合的方式在成环前可通过修饰单体然后再成环从而实现 $meso$ 位

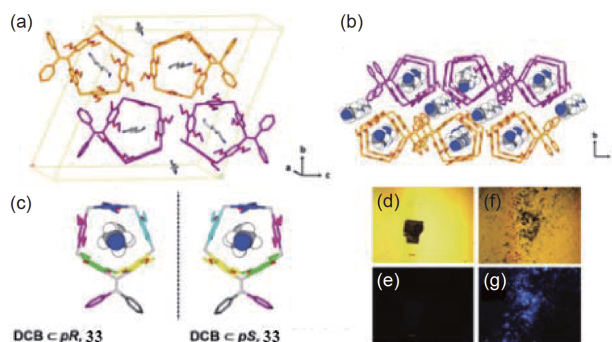


图 22 (a) DCBC33结构顶视图; (b) DCBC33的晶体堆积图; (c) DCBC p R, P-33和DCBC p S, M-33的两种构象对映体; DCBC33晶体(d, e)和粉末(f, g), 在明场下的图像(d, f)和在330~380 nm波长的紫外光照射下的图像(e, g) (比例尺: 500 nm) (网络版彩图)

Figure 22 Total structure of DCBC33 (a), the crystal packing diagram of DCBC33 (b), the two conformational enantiomers of DCBC p R, P-33 and DCBC p S, M-33 (c); images of the DCBC33 crystal (d, e) and ground powder (f, g), under bright field (d, f) and under UV-light irradiation (e, g) at the wavelength of 330–380 nm (scale bar: 500 nm) (color online).

的修饰; (3) 柱芳烃 $meso$ 位的修饰方法和杯芳烃类似, 仅有部分方法不能通用. 此类 $meso$ 位修饰的研究开发出了杯芳烃和柱芳烃新的反应结合位点, 拓宽了杯芳烃和柱芳烃化合物的研究领域, 对后续此方面研究较少的柱芳烃及其他含桥大环芳烃的功能化修饰提供了新的方向. 以目前的研究成果来看, 针对桥梁部位的修饰, 在杯芳烃的领域研究较为成熟, 成果也较多, 而柱芳烃这方面的研究还较为少见, 另外其他含桥大环化合物则几乎没有. 因此, 对于含桥大环芳烃后续的研究方向可以考虑桥梁部位的修饰. 除杯芳烃和柱芳烃外, 近期Gaeta等^[67]利用模板法, 在热力学控制下合成了基于亚甲基桥联的1,5-萘单元的新型大环化合物. 李春举课题组^[68]发表的三联苯 $[n]$ 芳烃和四联苯 $[n]$ 芳烃, 以及陈传峰等^[69]合成的新的蒽环化合物也具有桥梁亚甲基结构, 类似的化合物还有杯吡啶、杯吡咯和环三苯, 也都是可以进行自组装的含桥大环芳烃, 并且分别在药物运载及氨基酸识别^[70,71]、光学传感和荧光体系构建有重要应用^[72~74], 对此类大环化合物的桥梁修饰对拓展其在上述领域的应用具有深远意义.

致谢 感谢Krishnasamy Velmurugan博士在绘制目录图像过程中提供的帮助.

参考文献

- 1 Schmidtchen FP, Berger M. *Chem Rev*, 1997, 97: 1609–1646
- 2 Gutsche CD, Lin LG. *Tetrahedron*, 1986, 42: 1633–1640
- 3 Fu TF, Ao L, Gao ZC, Zhang XL, Wang F. *Chin Chem Lett*, 2016, 27: 1147–1154
- 4 de Fatima A, Fernandes S, Sabino A. *Curr Drug Discovery Technol*, 2009, 6: 151–170
- 5 Abd Hamid S, M Bunnori N, Adekunle IA, Ali Y. *DDDT*, 2015, 2831–2838
- 6 Acharya A, Samanta K, Rao CP. *Coord Chem Rev*, 2012, 256: 2096–2125
- 7 Wang H, Li Z, Liu Y. *Sci China Ser B*, 2007, 37: 350–354 (in Chinese) [王浩, 李喆, 刘育. 中国科学: 化学, 2007, 37: 350–354]
- 8 Huang W, Zhang X, Zheng S, Zhou W, Xie J, Yang Z, Zhang Q. *Sci China Mater*, 2020, 63: 339–346
- 9 Shinkai S. *Tetrahedron*, 1993, 49: 8933–8968
- 10 Simaan S, Biali SE. *J Phys Org Chem*, 2004, 17: 752–759
- 11 Zhu H, Li Q, Gao Z, Wang H, Shi B, Wu Y, Shangguan L, Hong X, Wang F, Huang F. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 10868–10872
- 12 Xu ZX, Zhang C, Huang ZT, Chen CF. *Chin Sci Bull*, 2010, 55: 2859–2869
- 13 Harvey P. *Coord Chem Rev*, 2002, 233–234: 289–309
- 14 Joseph R, Rao CP. *Chem Rev*, 2011, 111: 4658–4702
- 15 Slavik P, Dudic M, Flidrova K, Sykora J, Cisarova I, Böhm S, Lhotak P. *Org Lett*, 2012, 14: 3628–3631
- 16 Ogoshi T, Kanai S, Fujinami S, Yamagishi T, Nakamoto Y. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 5022–5023
- 17 Ogoshi T, Yamagishi T, Nakamoto Y. *Chem Rev*, 2016, 116: 7937–8002
- 18 Song N, Kakuta T, Yamagishi T, Yang YW, Ogoshi T. *Chem*, 2018, 4: 2029–2053
- 19 Xue M, Yang Y, Chi X, Zhang Z, Huang F. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 1294–1308
- 20 Wang KR, Guo DS, Jiang BP, Liu Y. *Sci China Ser B*, 2009, 39: 371 (in Chinese) [王克让, 郭东升, 蒋邦平, 刘育. 中国科学: 化学, 2009, 39: 371–371]
- 21 Zhou YJ, Jie KC, Li ER, Huang FH. *Sci Sin-Chim*, 2019, 49: 832–843 (in Chinese) [周玉娟, 揭克诚, 李二锐, 黄飞鹤. 中国科学: 化学, 2019, 49: 832–843]
- 22 Song N, Yang YW. *Sci China Chem*, 2014, 57: 1185–1198
- 23 Chen Y, Huang F, Li ZT, Liu Y. *Sci China Chem*, 2018, 61: 979–992
- 24 Ogoshi T, Demachi K, Masaki K, Yamagishi T. *Chem Commun*, 2013, 49: 3952–3954
- 25 Columbus I, Biali SE. *Org Lett*, 2007, 9: 2927–2929
- 26 Columbus I. *J Org Chem*, 2008, 73: 2598–2606
- 27 Kogan K, Biali SE. *J Org Chem*, 2009, 74: 7172–7175
- 28 Kogan K, Columbus I, Biali SE. *J Org Chem*, 2008, 73: 7327–7335
- 29 Klenke B, Näther C, Friedrichsen W. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 8967–8968
- 30 Kogan K, Biali SE. *J Org Chem*, 2011, 76: 7240–7244
- 31 Ménand M, Leroy A, Marrot J, Luhmer M, Jabin I. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 5509–5512
- 32 Leader A, Itzhak N, Bogoslavsky B, Biali SE. *Eur J Org Chem*, 2015, 2015: 6489–6494
- 33 Poms D, Itzhak N, Kuno L, Biali SE. *J Org Chem*, 2014, 79: 538–545
- 34 Gale PA, Sessler JL, Král V, Lynch V. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 5140–5141
- 35 Fischer C, Lin G, Seichter W, Weber E. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54: 2187–2189
- 36 He C, Zhang X, Huang R, Pan J, Li J, Ling X, Xiong Y, Zhu X. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 4458–4462
- 37 Itzhak N, Biali SE. *J Org Chem*, 2010, 75: 3437–3442
- 38 Scully PA, Hamilton TM, Bennett JL. *Org Lett*, 2001, 3: 2741–2744
- 39 Läppchen T, Dings RPM, Rossin R, Simon JF, Visser TJ, Bakker M, Walhe P, Van Mourik T, Donato K, Van Beijnum JR, Griffioen AW, Lub J, Robillard MS, Mayo KH, Grüll H. *Eur J Med Chem*, 2015, 89: 279–295
- 40 Shalev O, Biali SE. *Chem Eur J*, 2019, 25: 10214–10225
- 41 Hertel MP, Behrle AC, Williams SA, Schmidt JAR, Fantini JL. *Tetrahedron*, 2009, 65: 8657–8667

- 42 Fischer C, Weber E. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2014, 79: 151–160
- 43 Han B, Wang X, Gao Y, Bai M. *Chem Eur J*, 2016, 22: 16037–16041
- 44 Seri N, Thondorf I, Biali SE. *J Org Chem*, 2004, 69: 4774–4780
- 45 Shalev O, Biali SE. *J Org Chem*, 2014, 79: 8584–8591
- 46 Görmär G, Seiffarth K, Schulz M, Zimmermann J, Flämig G. *Makromol Chem*, 1990, 191: 81–87
- 47 Itzhak N, Biali S. *Synthesis*, 2015, 47: 1678–1682
- 48 Tabatabai M, Vogt W, Böhmer V. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31: 3295–3298
- 49 Biali SE, Böhmer V, Cohen S, Ferguson G, Grüttner C, Grynszpan F, Paulus EF, Thondorf I, Vogt W. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 12938–12949
- 50 Sartori G, Maggi R, Bigi F, Arduini A, Pastorio A, Porta C. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1994, 1: 1657–1658
- 51 Columbus I, Ferguson G, Gruttner C, Grynszpan F. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1998, 2: 2261
- 52 Tian XH, Hao X, Liang TL, Chen CF. *Chem Commun*, 2009, 6771–6773
- 53 Tian XH, Chen CF. *Chem-A Eur J*, 2010, 16: 8072–8079
- 54 Gopalsamuthiram V, Predeus AV, Huang RH, Wulff WD. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 18018–18019
- 55 Gopalsamuthiram V, Huang R, Wulff WD. *Chem Commun*, 2010, 46: 8213–8215
- 56 Wang XN, Shen LT, Ye S. *Chem Commun*, 2011, 47: 8388–8390
- 57 Tian XH, Chen CF. *Org Lett*, 2010, 12: 524–527
- 58 Ito K, Izawa S, Ohba T, Ohba Y, Sone T. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 5959–5962
- 59 Al-Saraier H, Miller DO, Georgiou PE. *J Org Chem*, 2007, 72: 4532–4535
- 60 Slavík P, Dvořáková H, Eigner V, Lhoták P. *Chem Commun*, 2014, 50: 10112–10114
- 61 Buccella D, Parkin G. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 16358–16364
- 62 Meichsner E, Nierengarten I, Holler M, Chessé M, Nierengarten JF. *Helv Chim Acta*, 2018, 101: e1800059
- 63 Chen ZZ, Cao DR. *Chin J Org Chem*, 2010, 30: 1742–1744 (in Chinese) [陈志钊, 曹德榕. 有机化学, 2010, 30: 1742–1744]
- 64 Han B, Zhu L, Wang X, Bai M, Jiang J. *Chem Commun*, 2018, 54: 837–840
- 65 Wang JH, Feng HT, Zheng YS. *Chem Commun*, 2014, 50: 11407–11410
- 66 Barendt TA, Rašović I, Lebedeva MA, Farrow GA, Auty A, Chekulaev D, Sazanovich IV, Weinstein JA, Porfyrakis K, Beer PD. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 1924–1936
- 67 Della Sala P, Del Regno R, Talotta C, Capobianco A, Hickey N, Geremia S, De Rosa M, Spinella A, Soriente A, Neri P, Gaeta C. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 1752–1756
- 68 Li B, Wang B, Huang X, Dai L, Cui L, Li J, Jia X, Li C. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 3885–3889
- 69 Han XN, Han Y, Chen CF. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 8262–8269
- 70 Wang K, Wang QQ, Wang MN, Xing S, Zhu B, Zhang ZH. *Langmuir*, 2019, 35: 9020–9028
- 71 Wang K, Cui JH, Xing SY, Ren XW. *Asian J Org Chem*, 2017, 6: 1385–1389
- 72 Piatek P, Lynch VM, Sessler JL. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 16073–16076
- 73 Cafeo G, Carbotti G, Cuzzola A, Fabbi M, Ferrini S, Kohnke FH, Papanikolaou G, Plutino MR, Rosano C, White AJP. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 2544–2551
- 74 Nishiyabu R, Palacios MA, Dehaen W, Anzenbacher P. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 11496–11504

Meso position functionalized calix[n]arenes and pillar[n]arenes and their applications

Kaituo Zhang, Minzan Zuo, Kaiya Wang^{*}, Xiao-Yu Hu^{*}

College of Materials Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 211106, China

^{*}Corresponding authors (email: kwang6@nuaa.edu.cn; huxy@nuaa.edu.cn)

Abstract: With the rapid development of macrocyclic chemistry, the functionalization of calix[n]arenes, pillar[n]arenes and other methylene linked macrocycles at their *meso* positions has drawn much attention. These modified macrocyclic derivatives have new functions on the basis of not changing their original properties. Not only more functional groups can be introduced, but also their applications, such as drug delivery, chemical detection, fluorescent system fabrication, are further improved due to the self-assembly behavior of host and guest. Based on the comprehensive analysis of the current research on the modification of calix[n]arenes and pillar[n]arenes at *meso* position, this review systematically summarizes the modification methods, the changes of the modified structures, and applications. The opportunities and challenges of its future development have been discussed.

Keywords: calix[n]arene, pillar[n]arene, *meso* position, self-assembly, supramolecular chemistry, host-guest interactions

doi: [10.1360/SSC-2020-0136](https://doi.org/10.1360/SSC-2020-0136)