

## 단 신

# 11-메틸-5,17-디니트로-23,29-디페닐-31,32,33,34,35-펜타 (에톡시카르보닐메톡시) 칼릭스[5]아렌의 합성

盧光鉉

숙명여자대학교 이과대학 화학과

(2000. 3. 3 접수)

## Synthesis of 11-Methyl-5,17-dinitro-23,29-diphenyl-31,32,33,34,35- penta-(ethoxycarbonylmethoxy)calix[5]arene

Kwanghyun No

Department of Chemistry, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received March 3, 2000)

염기 존재 하에 치환된 벤젠과 포름알데히드를 반응시켜 얻어지는 칼릭스아렌은 벤젠 고리로 구성된 동공을 지니 다양한 화학종들과의 선택적인 착물 형성 능력을 보유하기 때문에 70년대 중반 Gutsche에 의해 효소모형 연구에 호스트로 이용 가능성이 제시된 이래 많은 연구가 진행되어 왔다. 특히 벤젠 고리의 수가 짝수인 칼릭스[4]아렌, 칼릭스[6]아렌 그리고 칼릭스[8]아렌은 양이온과 음이온 인식 ionophore를 포함한 다양한 연구에 이용되었다.<sup>1,3</sup> 칼릭스[5]아렌은 칼릭스[4]아렌에 비해 동공의 크기가 크기 때문에 좀 더 다양한 화학종들을 인식할 수 있는 능력을 보유할 뿐 아니라 칼릭스[6]아렌에 비해 칼릭스아렌의 형태를 고정하기가 쉬워 칼릭스[4]아렌과 칼릭스[6]아렌의 장점을 모두 보유한 유용한 호스트로의 이용 가능성이 제시되었다.<sup>4</sup> 그러나 벤젠고리의 수가 홀수인 칼릭스아렌들은 주로 그 합성이 힘들기 때문에 합성 경로가 잘 확립된 짝수 칼릭스아렌들에 비해 이에 대한 연구가 상대적으로 미진한 실정이며 지금까지 약 40 여편의 논문만이 발표되었을 뿐이다. 1982년 최초로 Ninagawa와 Matsuda<sup>5</sup>에 의해 파라-*t*-부틸칼릭스[5]아렌이 6%의 수율로 합성되었고 후에 Gutsche와 Steward<sup>6</sup>에 의해 그 수율이 15%로 증가되었다. 그러나 이들 방법은 모두 5개의 파라 치환기가 모두 동일한 칼릭스[5]아렌을 얻을 수 있다. 새로운 유용한 호스트의 개발이라는 면에서 보면 두 가지 이상의 상이한 치환기를 보유하는 칼릭스[5]아렌 합성 경로의 개발은 매우 흥미로운 일이

다. 상이한 치환기를 보유하는 칼릭스[5]아렌의 합성은 Kammerer와 공동연구자,<sup>7</sup> Gordon과 공동연구자,<sup>8</sup> Haino와 공동연구자<sup>9</sup> 그리고 본 연구실<sup>10</sup>에서 합성법이 보고되었다. 본 연구실에서는 상이한 치환기를 보유하는 치환된 페놀의 선형 trimer와 파라-페닐페놀의 dimer diol을 '3+2' 짝지음반응 시키는 경로에 의해 upper rim에 3가지 서로 상이한 치환기를 보유하는 칼릭스[5]아렌의 합성을 보고한 바 있다. 본 논문에서는 '3+2' 짝지음 반응 경로를 이용하여 얻어지는 칼릭스[5]아렌을 합성하고 이를 출발물질로 이용하여 upper rim에 두 개의 니트로기가 치환된 칼릭스[5]아렌 유도체 6을 합성하고 <sup>1</sup>H와 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼을 이용하여 그 구조를 확인하였다.

## 실 험

합성된 화합물의 녹는점은 진공으로 밀폐된 모세관에 시료를 넣고 Laboratory Devices, INC의 Mel-Temp II 녹는점 측정장치를 이용하여 측정하였으며 보정되지 않았다. IR 스펙트럼은 시료를 KBr과 펠렛을 만들어 Nicolet Impact 400 FT-IR 분광분석기를 사용하여 측정하였으며 <sup>1</sup>H와 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼은 Varian Gemini 300(300 and 75 MHz)과 Bruker AMX 500 기기를 이용하여 측정되었으며 화학적 이동은 값으로 표시하였으며 TMS를 내부 표준물질로 이용하였다. 원소분석과 NMR스펙트럼의 측정은 서강대학교 부설 유기반응

연구센터와 서울대학교 기초과학교육연구공동기기원의 기기를 이용하였다. TLC는 실리카겔 판(흡수체 두께 250 m)을 사용하였다. 속성 크로마토그래피<sup>11</sup>는 E. Merck 실리카겔(230~400 mesh ASTM)을 이용하였으며 용출 속도는 2인치/분이었다. 사용된 용매는 문헌에 있는 방법으로 정제한 후 이용하였다.

**4-tert-Butyl-2-[3-(5-tert-butylsalicyl)-5-methylsalicyl]-phenol 2.** 이미 발표된 방법<sup>12</sup>에 따라 2,6-비스티드록시시메틸-4-메틸페놀과 파라-*t*-부틸페놀을 파라-몰루엔 슬론산 존재 하에 벤젠에서 20시간 동안 환류시켜 92%의 수율로 합성하였다. mp 226-227 °C.

**2-Hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-5-phenylsalicyl)-5-phenylbenzylalcohol 3.** 이미 발표된 방법<sup>13</sup>을 이용하여 파라-페닐페놀과 35% 포름알데히드를 KOH 존재 하에 40 °C에서 4일 동안 반응시켜 55%의 수율로 합성하였다. mp 128-129 °C(lit<sup>13</sup>, 128-129 °C).

**5,17-Di-tert-butyl-11-methyl-23,29-diphenyl-31,32,33,34,35-pentahydroxycalix[5]arene 4.** 질소분위기 하에서 trimer 2(2.04 g, 5.0 mmol)와 dimer diol 3(2.06 g, 5.0 mmol)을 xylene(100 mL)에서 3.5일 동안 환류시킨 후 용매를 제거하였다. 얻어진 잔유물을 속성 크로마토그래피(전개용액: 헥산과 아세톤의 6:1 혼합물)를 이용하여 분리하여 화합물 4를 32%(1.29 g)의 수율로 합성하였다. mp 328-329 °C; IR(KBr) 3250 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 9.11(s, 2H, OH), 8.86(s, 3H, OH), 7.51-7.01(m, 20H, ArH), 4.16(br, 5H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.72(br, 5H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 2.26(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27(s, 18H, *t*Bu); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=150.05, 148.07, 148.00, 144.67, 141.11, 135.06, 129.78, 128.83, 128.22, 128.12, 127.53, 127.13, 127.00, 126.92, 126.72, 126.25, 126.13, 125.89(Ar), 33.81(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.67, 31.60, 31.46(ArCH<sub>2</sub>Ar), 31.34(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.28(CH<sub>3</sub>). Anal. Calcd. for C<sub>56</sub>H<sub>66</sub>O<sub>5</sub>: C, 83.12; H, 6.99. Found: C, 83.14; H, 7.07.

**5,17-Di-tert-butyl-11-methyl-23,29-diphenyl-31,32,33,34,35-penta(ethoxycarbonylmethoxy)calix[5]arene 5.** 질소 분위기 하에서 칼릭스[5]아렌 4(2.43 g, 3 mmol)와 NaH(60% oil dispersion, 1.20 g, 30 mmol)을 THF(100 mL)에 분산시킨 용액을 30분 동안 환류시킨 다음 에틸 브로모아세테이트(3.4 mL, 30 mmol)를 가하고 20시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고 얻어진 잔유물에 소량의 메탄올을 가하고 밤새 교반하여 흰색의 고체를 얻은 후 디클로로메탄과 메탄올에서 재

결정하여 화합물 5를 78%(2.90 g)의 수율로 합성하였다. mp 175-176 °C; IR(KBr) 1760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.21-6.82(m, 20H, ArH), 4.29(AB q, 5H, J=13.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.81(s, 10H, OCH<sub>2</sub>CO), 4.21(q, 10H, J=7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.74(AB q, 5H, J=13.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 2.24(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32(t, 15H, J=7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.27(s, 18H, *t*Bu); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=169.31, 168.92, 168.03(C=O), 150.08, 148.10, 147.90, 144.77, 141.23, 135.10, 130.00, 129.02, 128.25, 128.05, 127.33, 127.13, 127.00, 126.90, 126.69, 126.31, 126.13, 125.90(Ar), 71.55, 71.34, 71.10(OCH<sub>2</sub>CO), 61.32(OCH<sub>2</sub>), 33.91(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.77, 31.69, 31.56(ArCH<sub>2</sub>Ar), 31.35(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.28(CH<sub>3</sub>), 14.25(CH<sub>3</sub>); Anal. Calcd. for C<sub>76</sub>H<sub>86</sub>O<sub>15</sub>: C, 73.65; H, 6.99. Found: C, 73.34; H, 7.07.

**5,17-Dinitro-11-methyl-23,29-diphenyl-31,32,33,34,35-penta(ethoxycarbonylmethoxy)calix[5]arene 6.** 실온에서 화합물 5(3.47 g, 2.8 mmol)를 120 mL의 디클로로메탄과 40 mL의 빙초산을 가해 녹인 후 12 mL의 100% 질산을 20분 동안 방울방울 가하고 검은 보라색이 주황색으로 변할 때까지 약 1시간 동안 저어 주었다. 250 mL의 물을 가해 반응을 중지시키고 30분 동안 저어 준 뒤 유기 층을 분리하고 붉은 탄산나트륨 수용액 그리고 소금물로 씻은 후 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 용매를 제거하여 약간 노란 색의 잔유물을 얻었다. 잔유물을 소량의 클로로포름에 녹이고 과량의 메탄올(200 mL)을 가하고 수 시간 방치시켜 얻어지는 침전을 여과하여 모은 후 다시 클로로포름/메탄올에서 재결정하여 1.77 g(52%)의 흰색 고체 6을 얻었다. mp 232-233 °C; IR(KBr) 1762, 1480, 1320 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.08-6.92(m, 20H, ArH), 4.92(AB q, 2H, J=14.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.81(s, 4H, OCH<sub>2</sub>CO), 4.78(s, 6H, OCH<sub>2</sub>CO), 4.70(AB q, 2H, J=14.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.29(AB q, 1H, J=13.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.23(q, 10H, J=7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.86(AB q, 2H, J=14.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.74(AB q, 2H, J=14.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.62(AB q, 1H, J=13.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 2.25(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35(t, 15H, J=7.3 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=169.51, 169.02, 168.23(C=O), 160.58, 153.01, 148.10, 148.00, 145.27, 142.23, 135.20, 130.05, 129.10, 128.31, 128.15, 127.34, 127.14, 127.00, 126.90, 126.79, 126.41, 126.23, 125.92(Ar), 71.54,

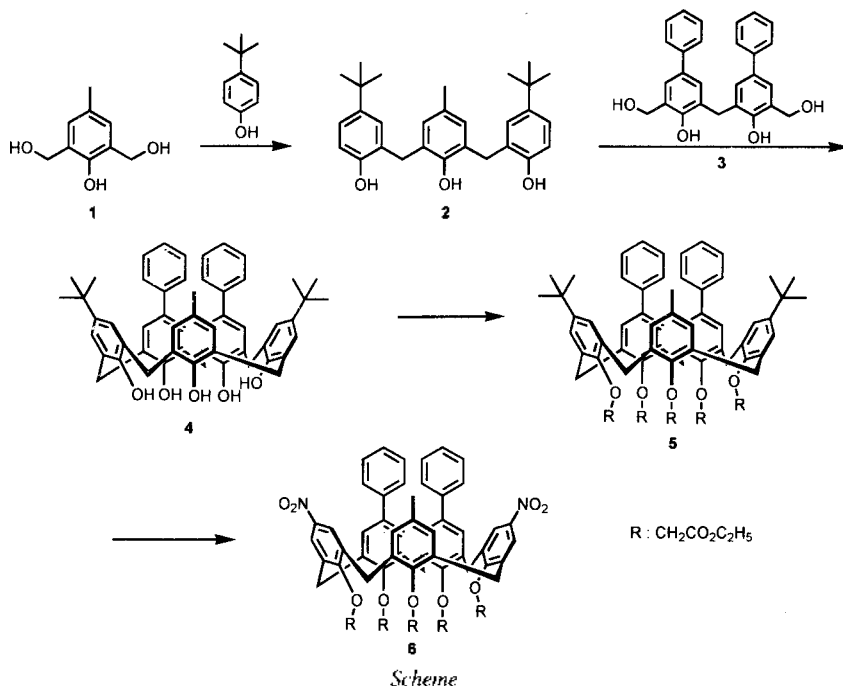
71.33, 71.08(OCH<sub>2</sub>CO), 61.32(OCH<sub>2</sub>), 61.00(OCH<sub>2</sub>), 31.81, 31.71, 31.60(ArCH<sub>2</sub>Ar), 20.30(CH<sub>3</sub>), 14.31(CH<sub>3</sub>); Anal. Calcd. for C<sub>68</sub>H<sub>68</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub>: C, 67.10; H, 5.63. Found: C, 67.14; H, 5.57.

## 결과 및 고찰

니트로기는 강한 전자 끌개 특성 때문에 칼릭스아렌의 착물형성에 큰 영향을 줄 뿐 아니라 아미노기로 환원시켜 전자 공여 특성기로 전환시켜 착물형성 능력에 영향을 줄 수 있는 한편 아미노기의 반응성을 이용하여 다양한 기능기로의 전환이 가능하다. 칼릭스아렌의 upper rim에 니트로기를 도입시키는 방법으로서 본 연구실,<sup>14</sup> Shinkai,<sup>15</sup> Reinhoudt와 Ungaro<sup>16</sup> 그리고 남계춘교수 연구실<sup>17</sup>에서 *t*-부틸기를 제거한 후 니트로화시키는 방법이 보고되었다. 또한 Reinhoudt 연구실<sup>18</sup>에서 *t*-부틸기를 ipso-치환시키는 방법도 보고되었다. 본 연구에서는 아래 Scheme의 경로에 ipso 치환 방법을 이용하여 칼릭스[5]아렌의 upper rim에 두 개의 니트로기를 도입시켜 화합물 6을 얻었다.

2,6-비스히드록시메틸-4-메틸페놀 1을 벤젠용액에서 파라-톨루엔술폰산 존재 하에 과량의 파라-*t*-부틸페놀

과 반응시킨 후 반응하고 남은 파라-*t*-부틸페놀을 증기 증류를 이용하여 제거하는 방법<sup>12</sup>으로 선형 trimer 2를 92%의 수율로 합성하였다. 이미 보고된 방법<sup>13</sup>에 따라 파라-페닐페놀을 KOH 존재 하에 포름알데히드와 반응시켜 파라-페닐페놀 dimer diol 3을 55%의 수율로 합성하였다. 화합물 2와 화합물 3의 동량 혼합물을 xylene에서 3.5일 동안 환류시키는 '3+2' 짝지음 반응에 의해 칼릭스[5]아렌 4를 32%의 수율로 합성하였다. 합성된 화합물들의 구조는 <sup>1</sup>H와 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼, FT-IR 스펙트럼 그리고 원소분석에 의해 확인되었다. 칼릭스[4]아렌은 실온보다 약간 낮은 온도에서 형태체 사이의 상호전환이 느려져 벤젠고리를 연결하는 메틸렌 수소의 <sup>1</sup>H NMR 피크가 AB 사중선으로 나타나는 데 비해 칼릭스[5]아렌 5는 -25 °C에서도 broad한 2개의 피크로 나타나고 -50 °C에서 AB 사중선으로 나타나서 형태체 사이의 상호전환이 칼릭스[4]아렌에 비해 더 유연하다는 사실을 보여 주고 있다. 알곤 하에서 화합물 4와 NaH를 THF/DMF 혼합 용액에 분산시키고 30분 동안 교반시킨 후 브로모아세트산 에틸을 가하고 20시간 동안 환류시켰다. 에탄올을 가해 반응을 중지시키고 회전증발기를 이용하여 용매를 제거하여 약간 이성의 잔유물을 얻었다. 잔유물에 클로로포



름과 묶은 염산 용액을 가하고 수 시간 동안 교반시킨 후 유기 층을 분리하여 물로 여러 번 씻고 무수  $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 용매를 증발 제거시키고 얻어지는 잔유물에 메탄올을 가하고 밤새 교반시켜 흰색 고체인 화합물 5를 78%의 수율로 합성하였다. 화합물 5의 FT-IR 스펙트럼에서 OH기의 신축진동 밴드가 없어지고  $1760\text{ cm}^{-1}$ 에 카르보닐기의 진동 밴드가 나타나는 사실과  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼에서도 출발물질의 OH 피크 3개가 없어지고 에톡시 피크가 나타나는 사실은 반응의 진행을 확인시켜 주고 있다. 또한 벤젠 고리를 연결하는 메틸렌 수소의 피크가 실온에서 3 쌍의 AB 사중선으로 나타나는 사실은 화합물 5의 형태가 cone으로 고정된 것을 보여주고 있다.  $^{13}\text{C NMR}$  스펙트럼에서도 카르보닐 탄소 피크가 169.31, 168.92 그리고 168.03 ppm에 3개로 나타나며 벤젠고리를 연결하는 메틸렌 탄소 피크가 31.77, 31.69 그리고 31.56 ppm에서 나타나는 사실<sup>18</sup>은 반응의 진행과 화합물 5의 형태가 cone인 사실을 확인해 주고 있다.

실온에서 화합물 5를 건조된 디클로로메탄과 빙초산 혼합용액에 녹이고 100% 질산을 방울방울 가하고 진한 검은 보라색이 주황색으로 변할 때까지 저어 준 뒤(약 1시간 정도) 물을 가하고 30분 정도 다시 저어 주었다. 유기 층을 분리하고 묶은 탄산나트륨 수용액으로 중화시키고 소금물로 씻은 후 무수  $MgSO_4$ 로 건조시키고 모든 용매를 제거하였다. 잔유물을 소량의 클로로포름에 녹인 후 다량의 메탄올을 가해 얻은 고체를 클로로포름/메탄올에서 재결정하여 순수한 화합물 6을 52%의 수율로 합성하였다. FT-IR 스펙트럼에서 니트로기의 진동 밴드가 나타났으며,  $^1\text{H NMR}$  스펙트럼에 1-부틸기 수소의 피크가 없어지고 벤젠 고리 수소들의 피크가 낮은장이동을 한 사실은 반응의 진행을 뒷받침해 주고 있다.

본 연구는 1999년도 숙명여자대학교 교비연구비 지원으로 가능하였음을 감사한다.

## 인용문헌

- Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited*; Stoddart, J. F., Ed.; Royal Society of Chemistry: London, 1998.
- Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*; Vicens, J.; Böhmer, V., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1991.
- Böhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 713.
- Gutsche, C. D.; Alam, I. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4689.
- Ninagawa, A.; Matsuda, H.; *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1982**, *3*, 65.
- Steward, D. R.; Gutsche, C. D. *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 137.
- Kammerer, H.; Happel, G.; Mathiasch, B. *Makromol. Chem.* **1981**, *182*, 1685.
- Gordon, I. L. M.; Böhmer, V.; Vogt, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2445.
- Haino, T.; Harano, T.; Matsumura, K.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5793.
- No, K. H.; Kwon, K. M. *Synthesis* **1996**, 1293.
- Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- No, K.; Kim, J. E.; Kwon, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8453.
- No, K.; Hwang, K. L. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 753.
- No, K.; Noh, Y. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1986**, *7*, 314.
- Shinkai, S.; Tsubaki, T.; Sone, T.; Manabe, O. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3343.
- van Loom, J.-D.; Arduini, A.; Verboom, W.; Ungaro, R.; van Hummel, G. J.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2681.
- Nam, C. K.; Kim, D. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 284.
- Verboom, W.; Durie, A.; Egberink, R. J. M.; Asfari, Z.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1313.
- Jajme, C.; de Mendoza, J.; Prados, P.; Nieto, P. M.; Sanchez, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372.