

第二章 Calixarenes 的合成

在進行研究 calixarenes 主客關係的化學行為時，必須要先行製備出多種官能基化的 calixarenes，以便研究 calixarenes 對小型客化化合物的選擇性、穩定性及催化性。合成 calixarenes 的過程一般可歸類成一步合成法、多步合成法及官能基法三種。這些方法各有各的優缺點：一步合成法的方法雖然簡單，但所能使用的對位取代酚之種類卻很少；多步合成法雖可以得到較多種類對位官能基取代，及不同環數大小的 calixarenes，然而卻因為合成步驟過多且繁雜，造成產率的偏低；而官能基化法，則是針對一步合成法及多步合成法的缺點加以改進，但是並非所有的官能基均能以此法轉換而得，則實屬官能基化法的最大缺點。

2-1 一步合成法

西元 1940 年間 Zinke^{3,10} 利用氫氧化鈉做催化的條件下，將多種的對位取代酚和甲醛水溶液，先置於 50 - 55 °C 的油浴中，再加熱至 110 - 120 °C，最後在 200 °C 下反應數小時，便可得到一個熔點極高且溶解度極低的化合物。其中， *p*-*tert*-butylphenol 和甲醛聚合反應後

的主要產物，經由醋酸酯化後其分子量測定為 873，這亦間接證明了此一聚合產物為一環狀四合物。因此 Zinke 便假設在相同的反應條件狀況下，其他對位取代酚和甲醛聚合之產物亦為環狀四合物。而 Patrick 和 Egan¹¹ 則引用類似的反應條件，將不同的對位取代酚，聚甲醛和三級丁醇鉀（potassium *tert*-butoxide）在 tetalin 中迴流 6 至 8 小時，而反應所得之聚合產物，用質譜儀亦可證實為環狀四合物。但這兩種經由一步合成法所得到之對位取代的 calix[4]arenes 產率均極低，且分離上亦有相當的困難。

近幾年來，Gutsche¹² 和其工作夥伴發現，若將 *p-tert*-butylcalix[8]arene (3) 和適量的三級丁醇鉀（potassium *tert*-butoxide）在二苯醚（diphenyl ether）中迴流，則可得到產率為 40 % 左右之 *p-tert*-butylcalix[4]arene (1)。而 *p-tert*-butylcalix[8]arene (3) 可以很容易的由對位三級丁基酚，聚甲醛和氫氧化鉀以 45 : 75 : 1 的比例在二甲苯（xylene）中聚合而得，並且其產率高達 80 % 以上；但如果在這一個聚合反應中，用鹼量大幅增加且將反應物的比例改變為 20 : 40 : 9，則其最終產物將變為環數較小之 *p-tert*-butylcalix[6]arene (2)，其產率亦可達到 70 % 以上。

1989 年，Gutsche¹³ 又提出另一種可簡便合成出 *p-tert*-butylcalix[4]arene 的方法，即是將 *p-tert*-butylphenol，甲醛水溶液及適量

的 NaOH 先在油浴中加熱 8 小時，以得到黃綠色的固態前驅物，然後再將此前驅物磨碎乾燥，並置於二苯醚中迴流，便可得到產率為 40 % 左右的環狀四合物。此一製備方法亦為本實驗室目前所採用的標準合成法。

利用一步合成法所合成出來的 *p*-*tert*-butylcalixarenes 大多為偶數環，而奇數環的 *p*-*tert*-butylcalixarene 其合成較為困難。Ninagawa 和 Matsuda¹⁴ 曾延用 Patrick 和 Egan 的方法，再將原來的反應條件改成先於 55 °C 中加熱六個小時，然後再加熱至 150 °C 六小時，待反應完成後再利用管柱色層分析法進行分離，即可分離得到少量的 *p*-*tert*-butylcalix[7]arene (5)；他們將 Gutsche 及其工作夥伴所報導，製備環狀八合物中所使用之二甲苯溶劑，變更為 1,4-dioxane，並在迴流 30 小時後，利用管柱色層分析法分離，即可得到 *p*-*tert*-butylcalix[7]arene (5) 的產物。然而此兩種方法的產率甚低，皆不高於 6 %。

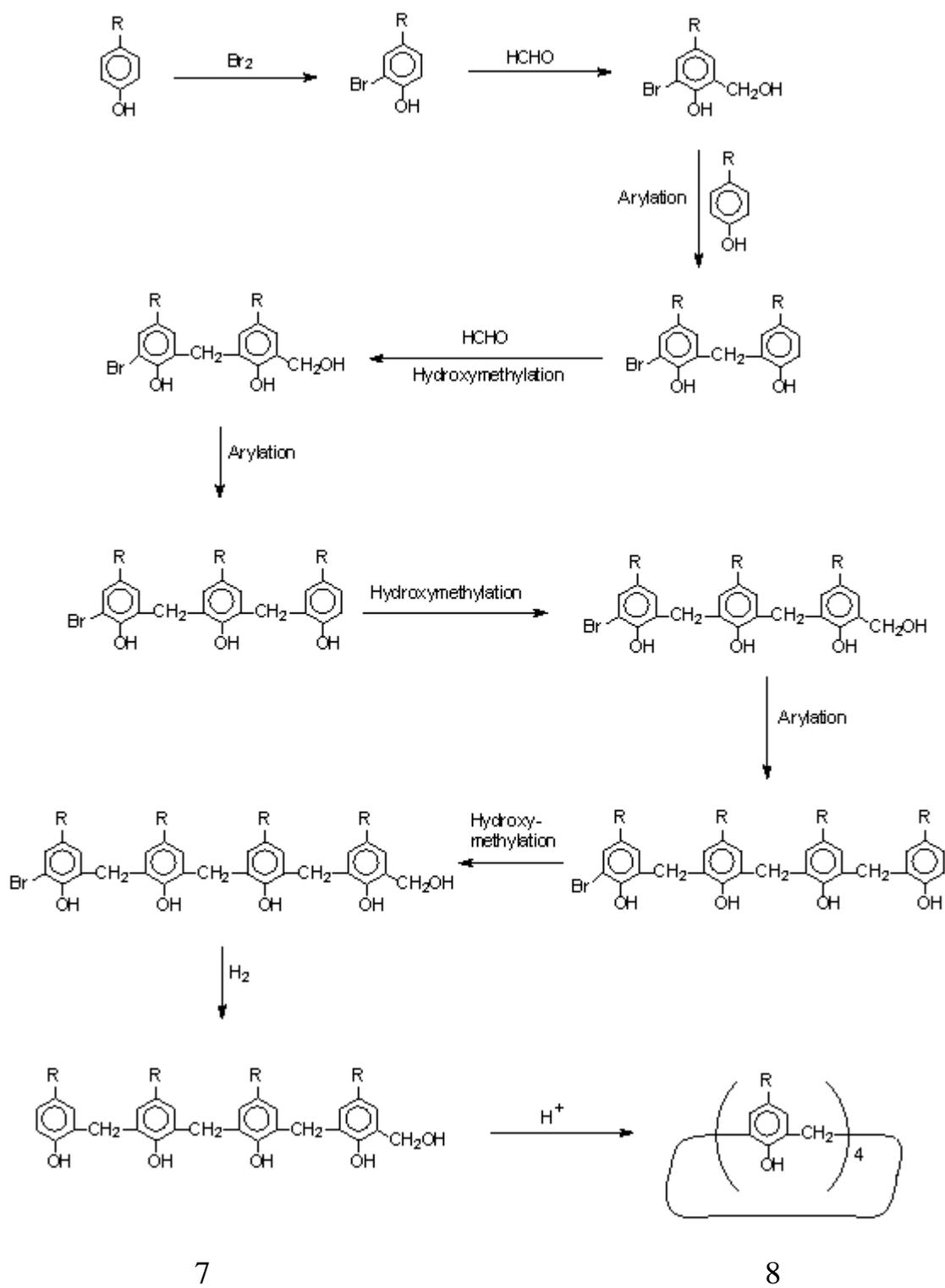
2-2 多步合成法

西元 1956 年，Hayes 和 Hunter¹⁶ 兩人提出一套多步合成法來合成 calixarenes，他們首先將對位甲基酚 (*p*-cresol) 上的一個鄰位進行溴化反應 (bromination)，然後溴化後的產物再利用鹼催化，在另一個鄰位上與甲醛作用進行羥甲基化 (hydroxymethylation)，所得之

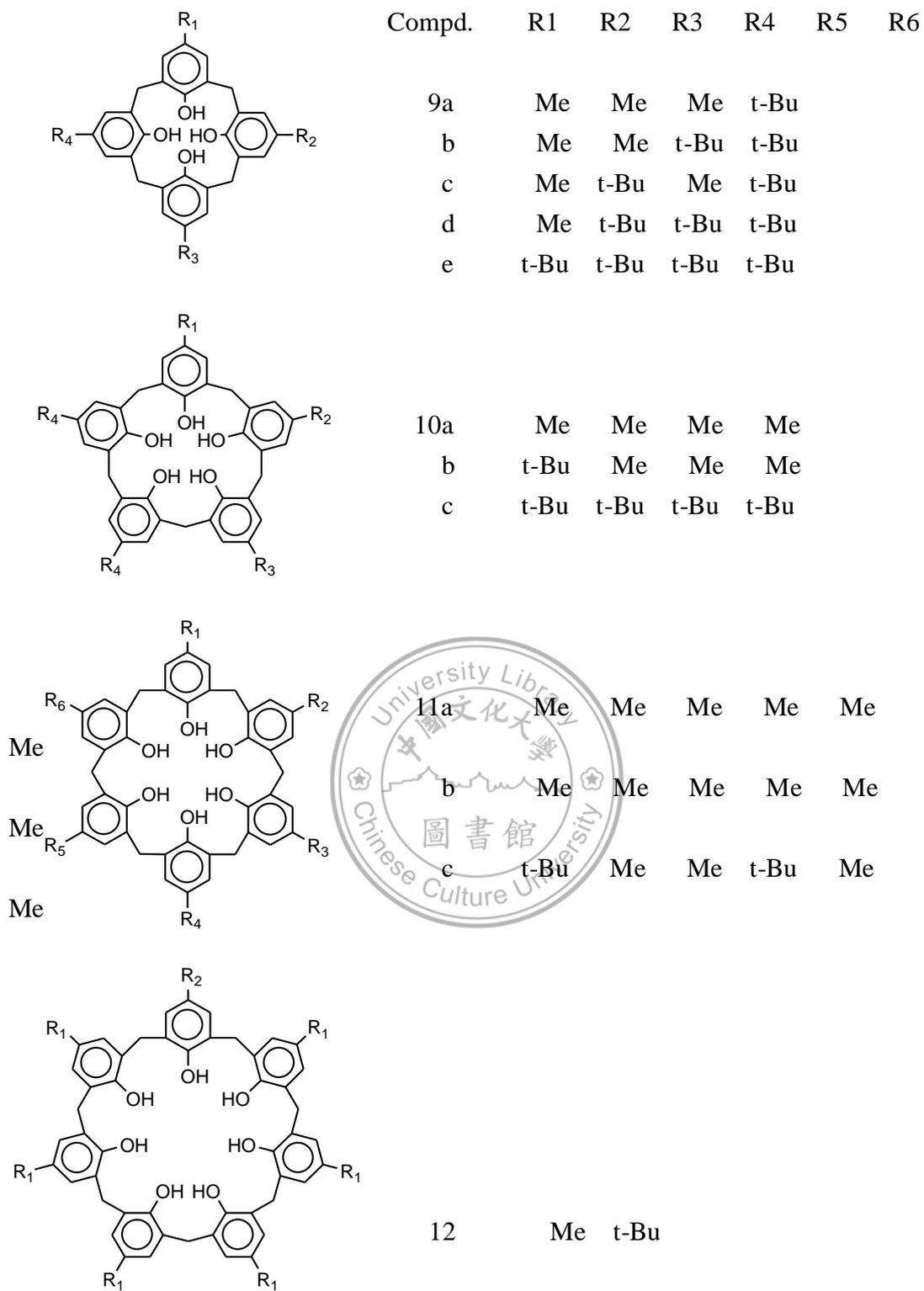
產物再與另一個對位甲基酚在酸催化的條件下進行芳香烴化 (arylation)；重複羥甲基化和芳香烴化數次後，便可得到兩端鄰位取代分別為溴基和羥甲基 (*o*-bromo-*o'*-hydroxymethyl) 的線性多分子團 (linear oligomer)；若取線性四分子團 **7** 進行氫化脫溴 (debromination) 然後再進行環化反應 (cyclization)，則可得到 *p*-methylcalix[4]arene (**8**) 的產物，其合成途徑如流程一所示。

在西元 1980 年間，Kammerer¹⁷ 引用了 Hayes 和 Hunter 的合成方法，做出了一系列包括取代基為甲基和三級丁基的 calixarenes，而且環數包含四環 **9a-e**、五環 **10a-c**、六環 **11a-c** 及七環 **12**，如圖三所示。



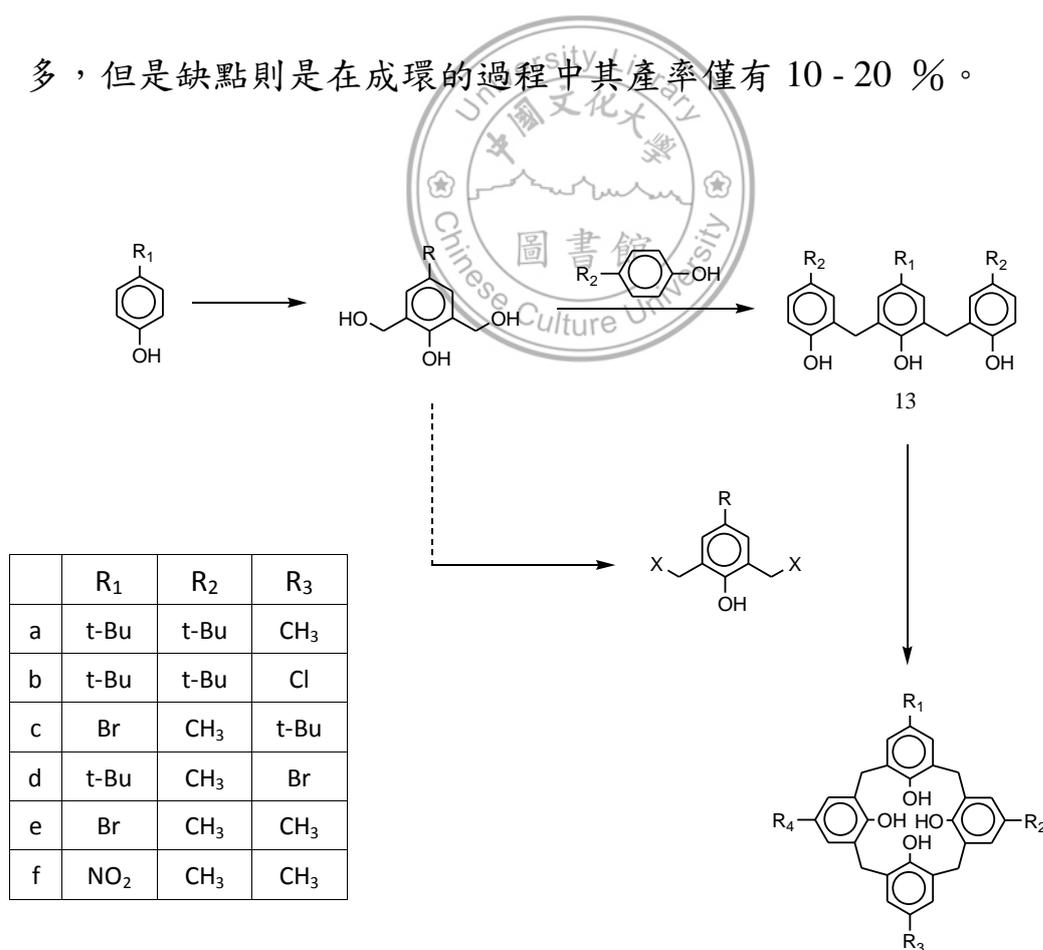


流程一： Hayes 和 Hunter 的多步合成法



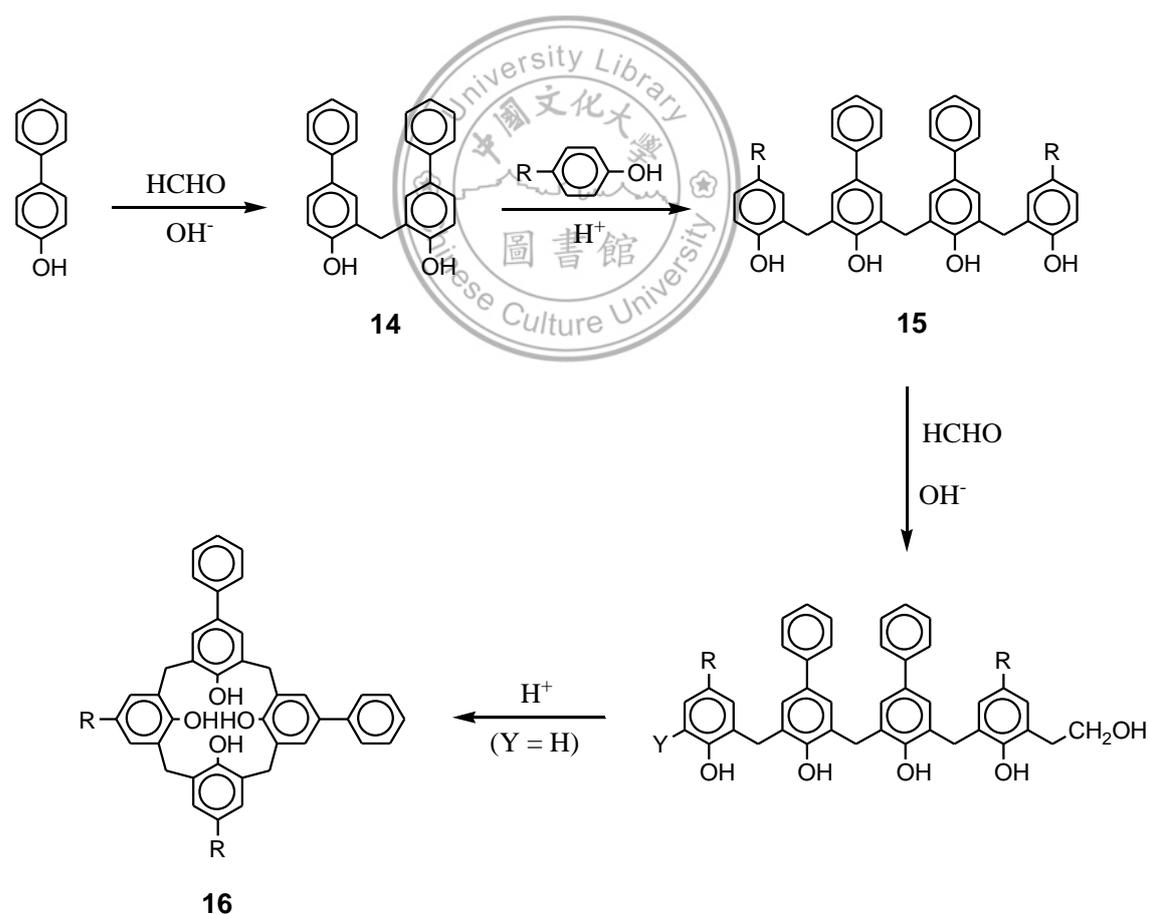
圖三：Kammerer 利用 Hayes 和 Hunter 的多步合成法所合成之 calixarenes

由上述這些合成的結果，證明了 Hayes 和 Hunter 合成法的可行性，但由於此法之合成步驟過多，進而造成產物的產率偏低。因此 Bohmer、Chhim 和 Kammerer¹⁸；Moshfegh 和 Hakimelahi¹⁹；以及 No 和 Gutsche²⁰ 便針對此一多步合成法的缺點而加以改進，並各自發展出一些步驟較少的 convergent 式的多步合成法。其中，Bohmer、Chhim 和 Kammerer 是將 2,6-bishalomethylphenol 和結構 13 的線狀三聚合物（linear trimer）進行縮合反應，進而得到不同官能基的 calix[4]arenes，如流程二所示，該方法的優點是可將反應步驟減少許多，但是缺點則是在成環的過程中其產率僅有 10 - 20 %。



流程二：Bohmer、Chhim 和 Kammerer 的多步合成法

而 No 和 Gutsche 則發展出另外一套四個步驟的合成法，首先他們將對苯苯酚 (*p*-phenylphenol) 和甲醛在適當條件下形成如同結構 **14** 的化合物，如將此化合物 **14** 與兩倍量之對位取代酚進行縮合反應則可形成如同結構 **15** 的線狀四合物 (linear tetramer)，化合物 **15** 可再進行單一的羥甲基化，然後再利用酸催化來進行環化反應，即可得到對位不同取代的 calix[4]arene (**16**)，其反應途徑如流程三所示。

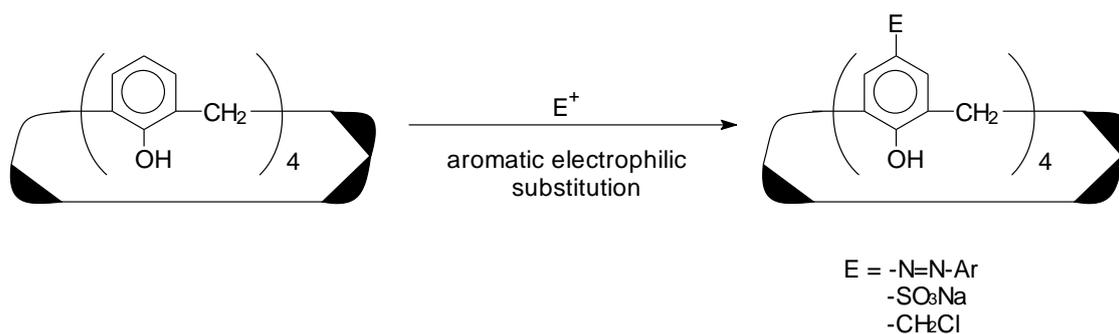


流程三：No 和 Gutsche 之多步合成法

2-3 官能基化法

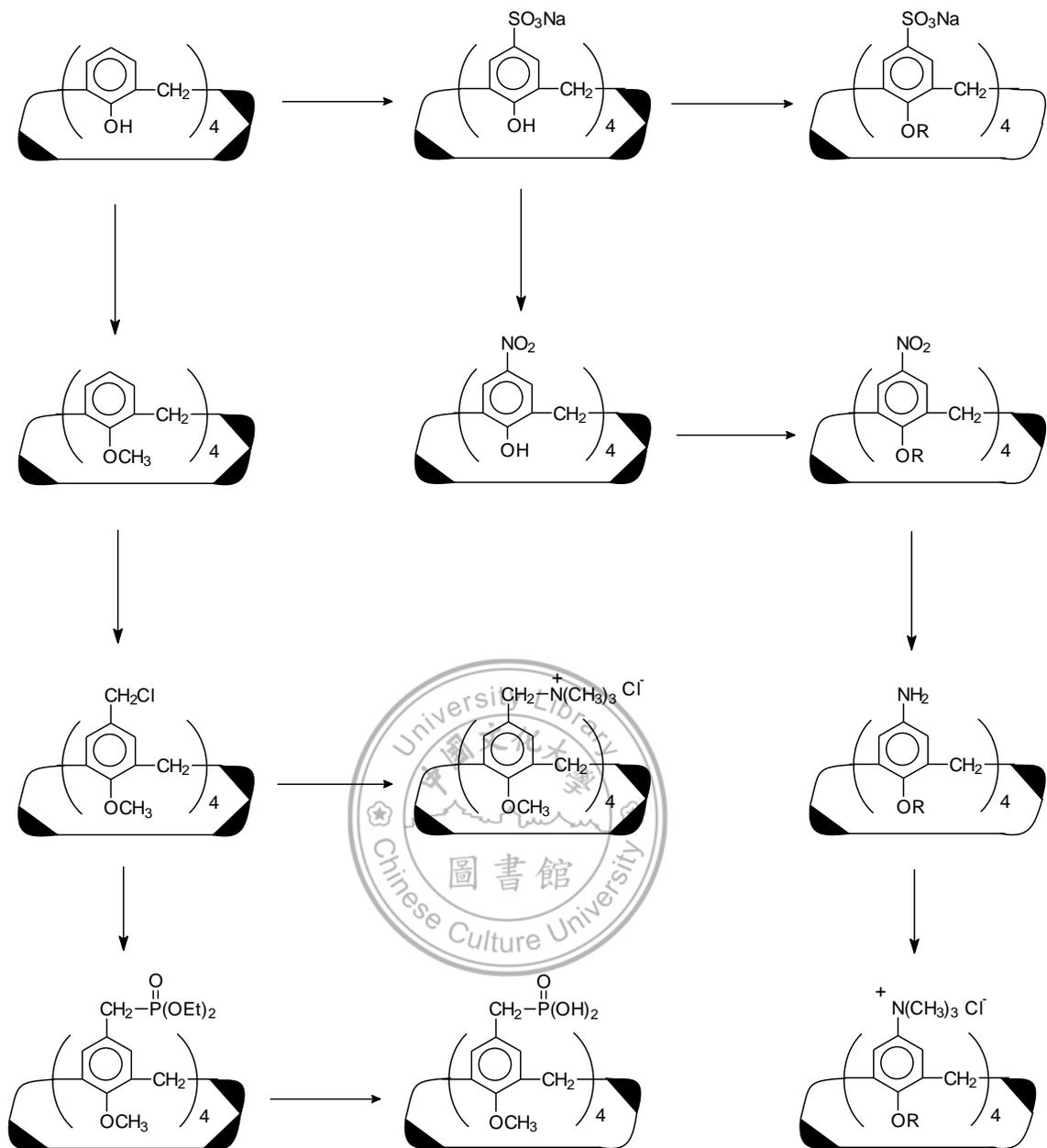
雖然一步合成法和多步合成法各有其特定的優缺點，但在綜合此兩種方法的優點及改進其缺點之後，Gutsche^{21,22} 即提出官能基化 calixarenes 的方法。在進行官能基化法時，必須先行合成出一對位無取代的 calixarenes，其製備的方法是先將 *p*-*tert*-butylphenol 和甲醛在不同的反應條件下，利用一步合成法來製備出 *p*-*tert*-butylcalixarenes，而後再利用 AlCl₃ 進行去烷基反應 (de-alkylation)²³，便可得到對位無取代的 calixarenes。

官能基化法在經過 Gutsche 和其他研究單位的研究發展後，已可以分別對 calix[4]arenes 的下緣 (low rim, 苯酚的羥基) 或上緣 (upper rim, 苯酚的對位) 進行官能基化。目前已發展出的三種主要方法，可以將官能基引進 calixarenes 的上緣對位位置：第一種方法為芳香族親電子的取代反應；在文獻^{21,22} 報導上，有將 -SO₃Na、-N=N-Ar 及 -CH₂Cl 等官能基導入 calixarenes 的上緣，進而得到新的對位取代 calixarenes 的例子，如流程四所示。而 Shinkai^{9,10,24} 便利用親電子取代法對 calixarenes 加以官能基化，產生了水溶性的 calixarenes，其合成途徑如流程五所示；另外，Nomura 亦提出利用親電子性之偶氮偶合取代反應，將 -N=N-Ar 導入 calix[6]arene 的上緣，而得到對位偶氮取代的 calix[6]arene。

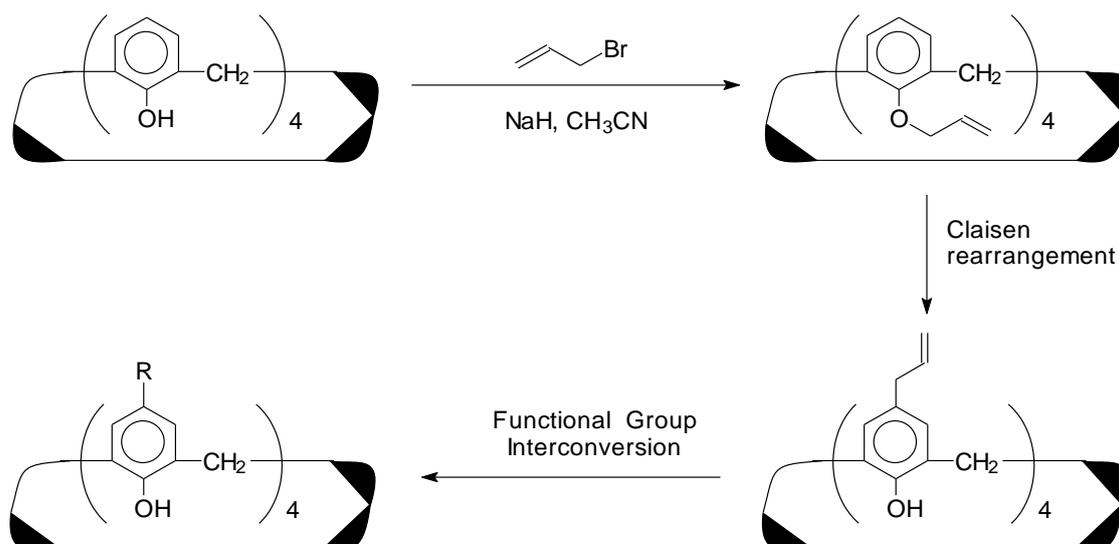


流程四：Gutsche 和其工作夥伴所提出之芳香族親合電子的取代反應

第二種方法為 Claisen rearrangement 的重組反應：如果先將 calix[4]arene 轉換成丙烯醚的衍生物，然後再進行 Claisen 重組反應⁴⁶，便可得到 *p*-allylcalixarene，若再將對位丙烯基進行不同官能基轉化的反應，則可得到各種不同對位取代 calixarenes，其反應如流程六所示。

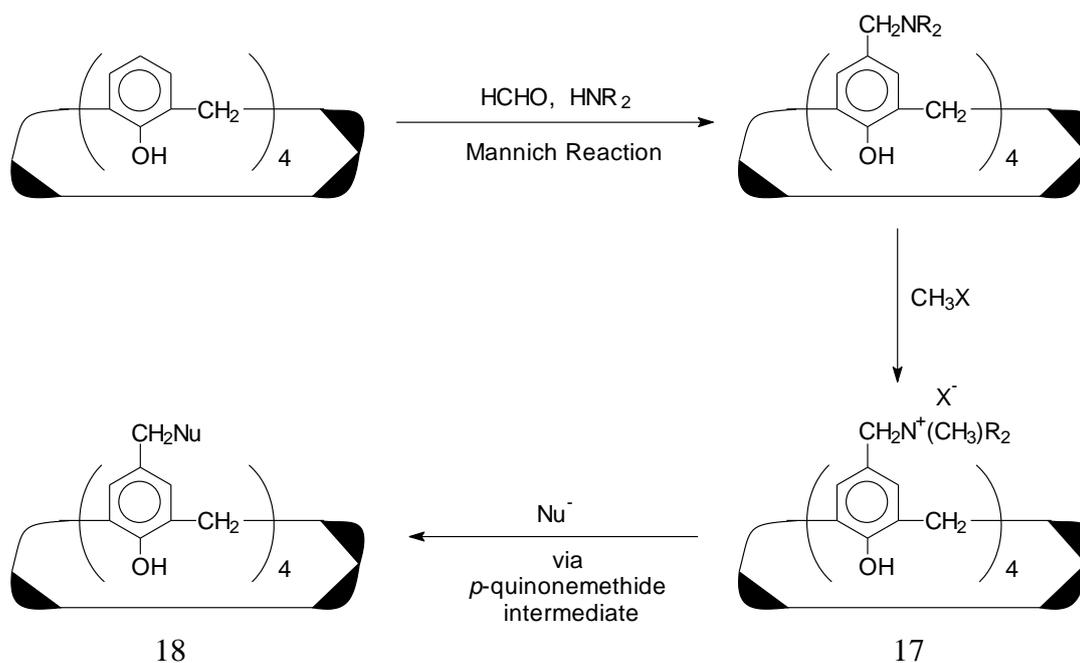


流程五： Shinkai 等所提出之多官能基化法



流程六：Gutsche 和其工作夥伴所提出之官能基化法之一

第三種方法為 Mannich 的加成反應：如將 calix[4]arene 和甲醛及二烷基胺（dialkylamine）作用，便可以得到對位取代的 Mannich 之加成產物 dialkylaminomethylcalix[4]arene，若將此對位取代之化合物完全甲基化，並將所得到之四級胺鹽 **17** 與不同親核性試劑作用，則該化合物 **17** 即可經由 *p*-quinonemethid 的中間體，轉換而得到如結構 **18** 之各種不同對位官能基化的 calix[4]arenes，如流程七所示。



流程七： Gutsche 和其工作夥伴所提出之官能基化法之二

至於在 calix[4]arene 的下緣，則有兩種主要的途徑可對苯酚的羥基進行官能基化；第一種方法為 Williamson 的醚化反應，另一種方法則是酯化反應。除甲基醚化外，這兩種官能基化法都可將苯酚的羥基變為較大的官能基團，進而抑制 calix[4]arenes 經由亞甲基之單鍵進行環內的自由旋轉，而將 calix[4]arenes 固定在一特定的組構上。

1986 年時，L. Rosik²⁵ 利用 ClO₂ 的氧化特性，成功的將 calix[4]arene 氧化而得到 calix[4]tetraquinone²⁶，但在當時卻因為 calix[4]tetraquinone 的溶解度問題，無法做更進一步的研究。之後 Gutsche 和 Reddy²⁷ 利用三氟醋酸鈉對 calix[4]arenes 的醚類衍生物

進行氧化，並進一步的將氧化後的產物進行官能基轉換，進而合成出一全新系列的 calix[4]arenes 衍生物，而這可算是 calix[4]arenes 的第四種對位官能基化的名法。

在本論文的研究中，便是引用以芳香族親電子取代法，將 calix[4]arenes 以偶氮偶合的方式鍵結於矽膠上；而所製備出的 calix[4]arene grafted silica gel，再以熱重分析儀來進行產物成分的分析，並根據熱重分析儀的數據，來推論鍵結在矽膠上 calix[4]arene 的數量；本論文將再進一步的利用原子吸收光譜儀，來檢測並分析 calix[4] arene grafted silica gel 對金屬離子的吸附，進而研判 calix[4]arene grafted silica gel 對金屬離子是否具有分離或檢測的能力。

