

第三章 Calixarenes 的合成

在研究 calixarenes 於形成主客化合物之化學行為時，必須要先製備多種官能基化之 calixarenes，進而研究主客化合物之穩定性、選擇性及催化性。一般合成 calixarenes 的方式可歸類為一步合成法、多步合成法及官能基化法三種。這三種合成方式各有其優缺點：一步合成法雖然簡單，但其所能使用之對位取代酚的種類卻很少；多步合成法雖可得到多種對位官能基取代及環數大小不同的 calixarenes，但其合成步驟過於繁多而造成產率偏低；官能基化法則可將一步合成法及多步合成法的缺點加以改進，但並非所有的官能基皆能以此法轉換得到，則是官能基化法的最大缺點。

3-1 一步合成法

在1940年，Zinke^{3,30} 使用了多種不同對位取代酚和甲醛水溶液，於氫氧化鈉的催化條件下，先將反應溫度設定在 50-55°C，然後加熱至 110-120°C，最後再於 200°C 下反應數小時，便可分離出一些融點極高，溶解度極差的化合物。其中 *p*-*tert*-butylphenol 和甲醛反應後的主要產

物，經醋酸酯化後測得其分子量為 873，這間接證明此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下，其它對位取代酚和甲醛聚合後之產物亦為環狀四合物。而 Patrick 和 Egan³¹ 則使用類似的反應條件，將不同的對位取代酚，聚甲醛和三級丁醇鉀 (potassium *tert*-butoxide) 在 tetralin 中迴流六至八小時，利用此反應條件，所得的聚合物經由質譜儀分析後，亦可證實為環狀四合物。但此兩種一步合成法所得到的對位取代之 calix[4]arenes 產率均極低，並且在分離和純化上都有相當的難度。

近幾年來，Gutsche³² 和其工作伙伴發現，把已成環的 *p*-*tert*-butylcalix[8]arene (3) 與適量的三級丁醇鉀 (potassium *tert*-butoxide) 在二苯醚 (diphenyl ether) 中迴流，則可得到產率約 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) 中聚合得到，且其產率高達 80 % 以上；但如果將此一聚合反應的鹼量大幅增加，使反應物的比例變為 20 : 40 : 9 時，其最終產物將變為環數較小之 *p*-*tert*-butylcalix[6]arene (2)，其產率也可達到 70% 以上。

1989年，Gutsche³³ 又提出另一種更簡便合成 *p*-*tert*-butyl-

calix[4]arene 的方法：首先將 *p*-*tert*-butylphenol 與甲醛水溶液及適量的 NaOH 水溶液在油浴中加熱八小時，以得到黃綠色的固體產物；然後將此產物磨碎乾燥後，再置於二苯醚 (diphenyl ether) 中迴流，省去用甲苯再結晶和用活性炭脫色步驟，便可得到產率約 40 % 左右的環狀四合物；而此一步合成法亦為本實驗室目前所採用之標準合成法。

利用一步合成法所合成出來的 *p*-*tert*-butylcalixarenes 大多為偶數環，而奇數環之 *p*-*tert*-butylcalixarenes 其形成較為困難。Ninagawa 和 Matsuda³⁴ 曾延用 Patrick 和 Egan 的方法，但將其反應條件改變，首先在 55°C 中加熱六小時，然後再加熱至 150°C 反應六小時，之後再利用管柱色層分析法分離，則可分離得到少量的 *p*-*tert*-butylcalix[5]arene。同年，Nakamoto 和 Ishida³⁵ 亦提出 *p*-*tert*-butylcalix[7]arene 的合成方法，他們將 Gutsche 和其工作伙伴方法中所使用之溶劑，改為 1,4-環二氧己烷 (1,4-dioxane)，迴流三十小時之後，再利用管柱色層分析法分離，便可得到 *p*-*tert*-butylcalix[7]arene，但是此兩種方法之產率皆不高於 6 %。

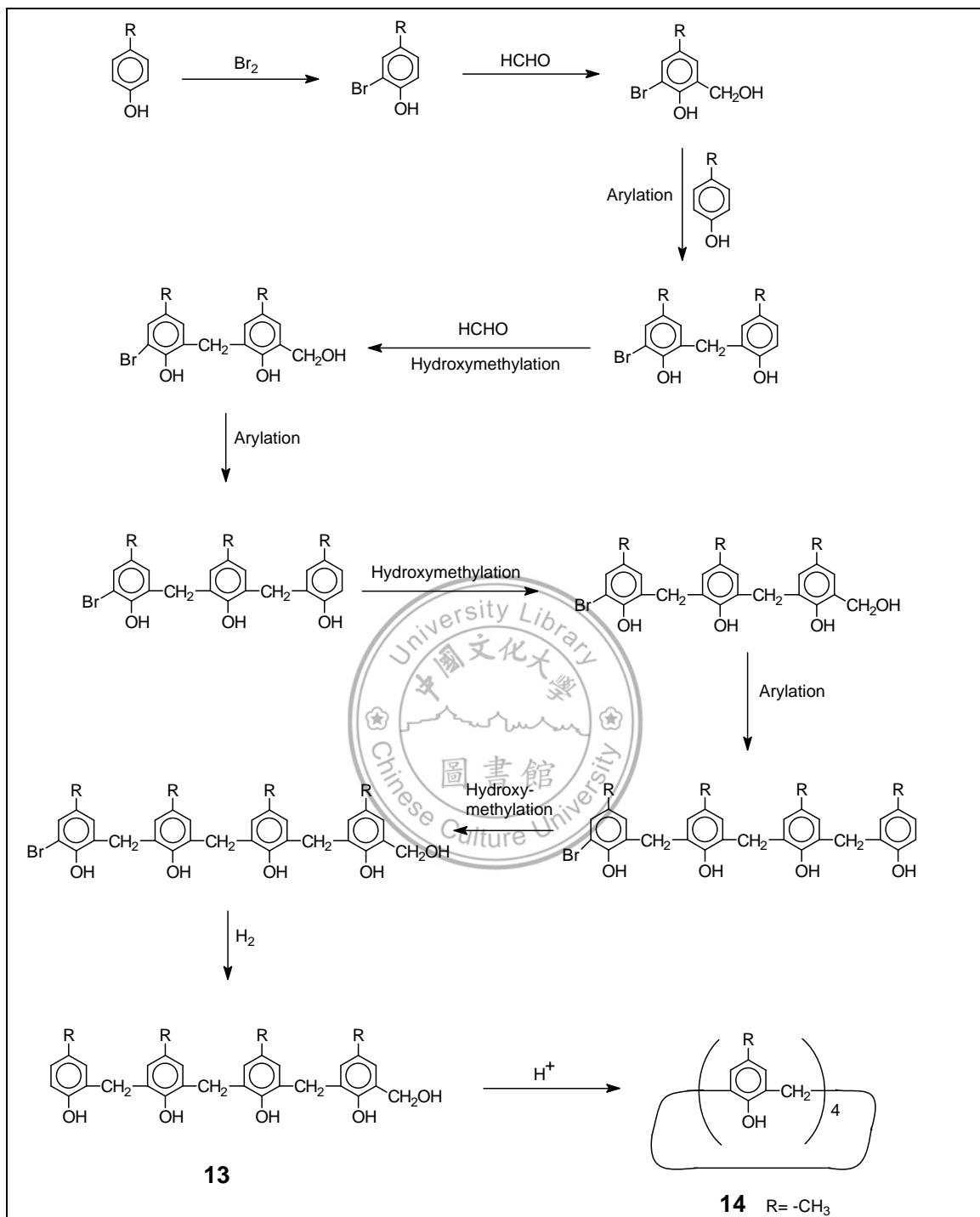
3-2 多步合成法

西元1956年，Hayes 和Hunter³⁶ 共同提出一套多步合成法來合成 calixarenes，首先將對位甲基酚 (*p*-cresol) 的一個鄰位進行溴化反應

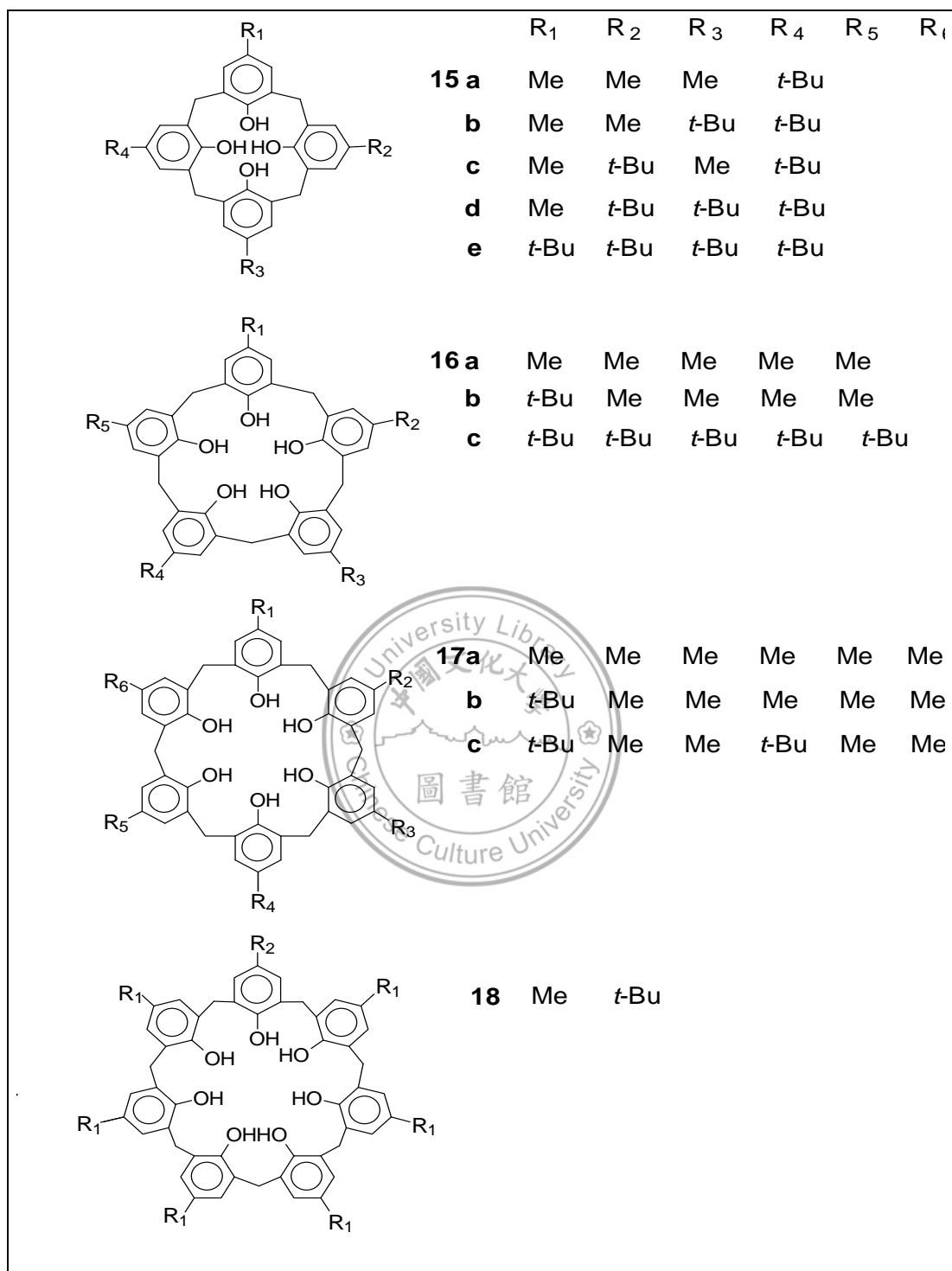
(bromination)，然後利用鹼催化在另一個鄰位上與甲醛作用進行羥甲基化 (hydroxymethylation)，其產物再利用酸催化和另一個對位甲基酚進行芳香烴化 (arylation)，再重覆羥甲基化和芳香烴化數次之後，將會得到兩端的鄰位取代，分別為溴基和羥甲基 (*o*-bromo-*o'*-hydroxymethyl) 之線性四分子團 **13**，若將此線性四分子團 **13** 進行氫化脫溴 (debromination) 及環化反應 (cyclization)，則可得到 *p*-methylcalix[4]arene 的產物 **14**，其合成如圖二十四所示。

至 1980 年間，Kammerer³⁷ 重覆了 Hayes 和 Hunter 的合成方法，製備出一系列取代基包含甲基和三級丁基的 calixarenes，而環數則有四環 (**15a-e**)、五環 (**16a-c**)、六環 (**17a-c**) 和七環 (**18**)，如圖二十五所示。

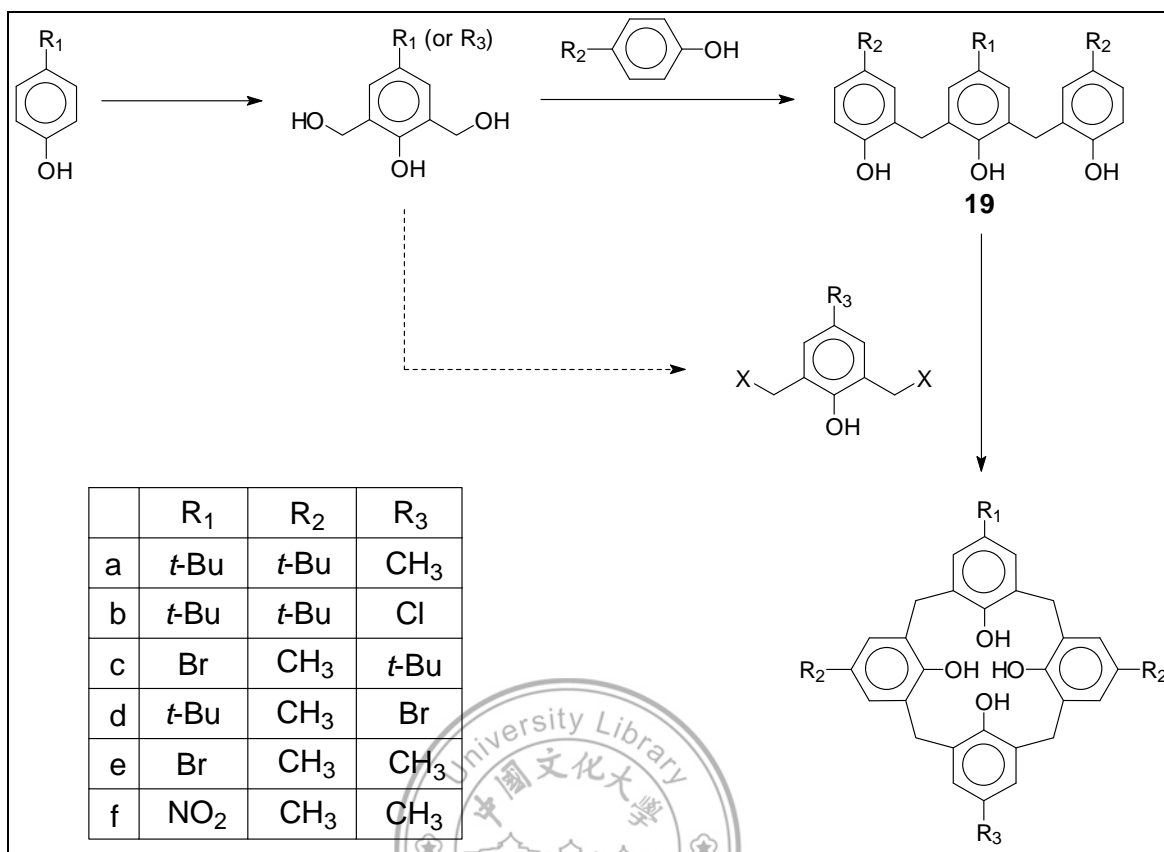
而這些合成的結果，證明了 Hayes 和 Hunter 合成法之可行性；但此合成法的步驟過於繁多，進而造成產物的產率偏低，因此 Bohmer、Chhim 和 Kammerer³⁸；Moshfegh 和 Hakimelahi³⁹；以及 No 和 Gutsche⁴⁰ 便各自設計出一些步驟較少的 convergent 式之多步合成法用以改進之前多步合成法的缺點。其中 Bohmer, Chhim 和 Kammerer 是將 2,6-bis(methyl)phenol 和結構 **19** 的線狀三聚合物進行縮合反應，以得到不同官能基的 calix[4]arenes，如圖二十六之流程所示。雖然反應步驟減少，但在成環的過程中產率僅有 10-20%。



圖二十四：Hayes 和 Hunter 的多步合成法之流程

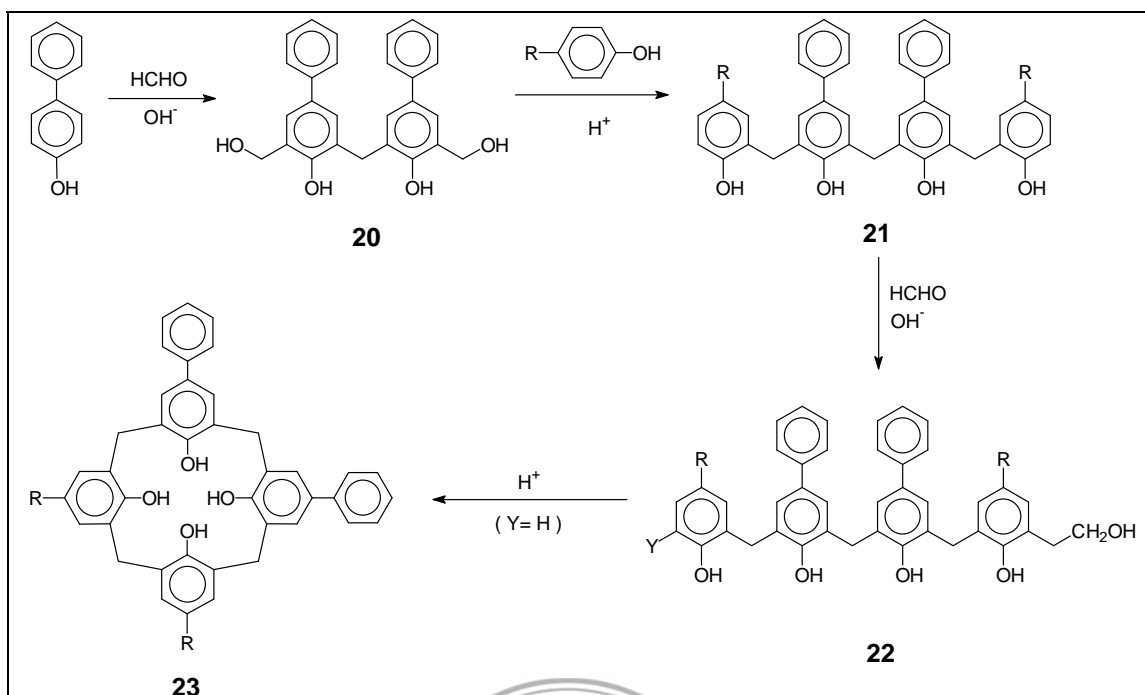


圖二十五：Kammerer 利用 Hayes 和 Hunter 的多步合成法所合成之 calixarenes



圖二十六：Bohmer, Chhim 和 Kammerer 的多步合成法之流程

而 No 和 Gutsche 則發展出一套四個步驟的合成法，首先將對苯
 苯酚 (*p*-phenylphenol) 和 甲醛 在適當條件下形成如結構 **20** 的化合物，
 然後再將化合物 **20** 與兩倍量的對位取代酚進行縮合反應以得到如結構
21 的線狀四合物 (linear tetramer)；化合物 **21** 可再進行單一的羥甲基
 化，並利用酸催化進行環化反應，即可得到對位不同取代的 calix[4]arenes
23，其反應機構如圖二十七之流程所示。

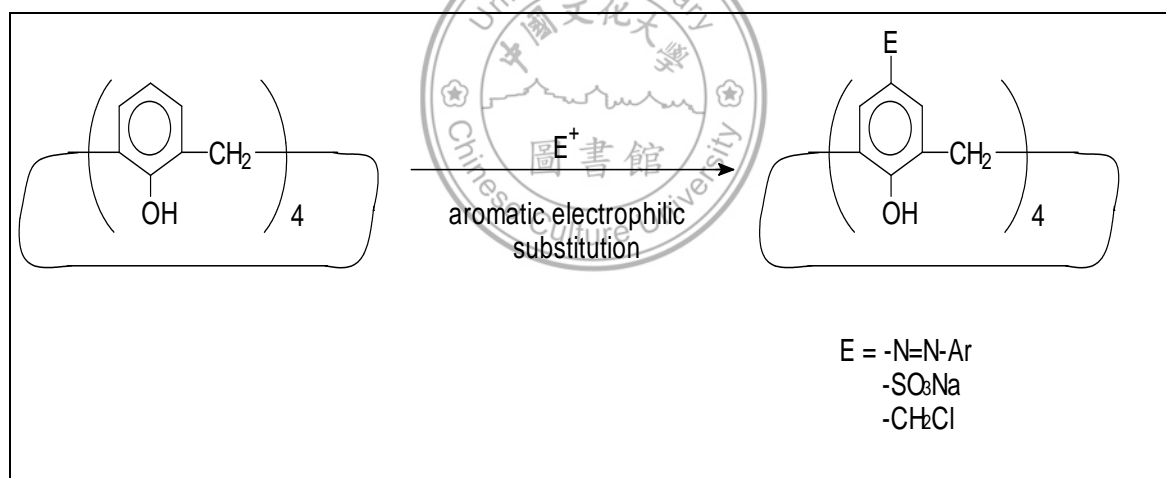


圖二十七：No 和 Gutshe 之多步合成法流程

3-3 官能基化法

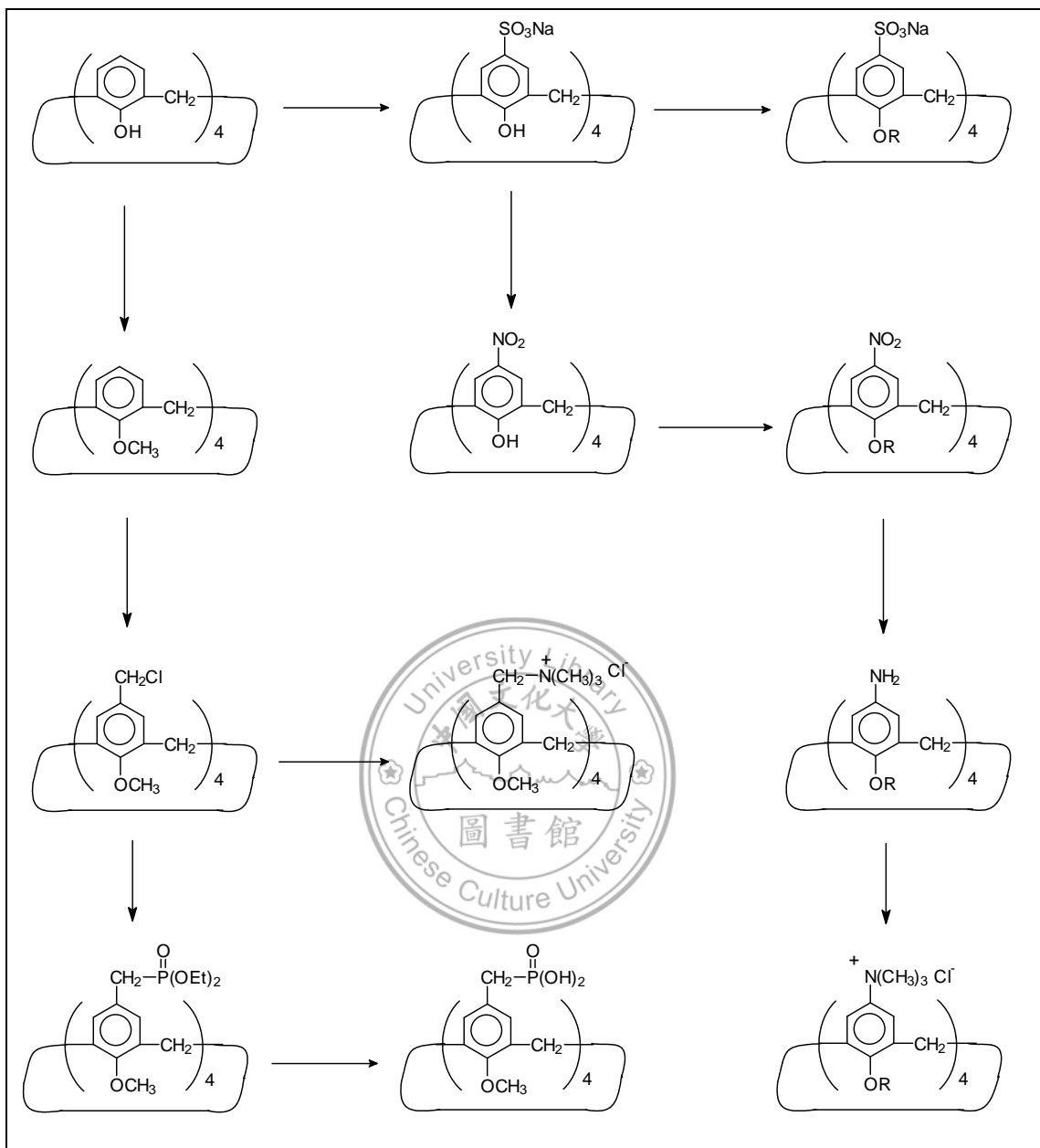
一步合成法和多步合成法均有其特定的優缺點，擷取此兩種方法之優點與改進其缺點後，Gutsche^{11,41,42} 便提出 calixarenes 的官能基化法。在還沒進行官能基化法之前，必需先合成出對位無取代的 calixarenes，其製備的方法為先將 *p*-*tert*-butylphenol 和甲醛在不同的反應條件下，利用一步合成法來製備出 *p*-*tert*-butylcalixarenes，然後再以 AlCl₃ 進行去烷基反應 (de-alkylation)⁴³，即可得到對位無取代基的 calixarenes。

經過 Gutsche 和其它研究單位的發展，官能基化法已可分別針對 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。目前已經有三種主要方法可在 calixarenes 的上緣引入官能基：第一種方法為芳香族親電子的取代反應；根據文獻上的報導，已有 $-\text{SO}_3\text{Na}$ ， $-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$ 及 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 等官能基被導入對位無取代 calixarenes 的上緣，而得到新的對位取代 calixarenes 的例子。例如 Shinkai^{9,30,44} 將 calixarenes 利用親電子取代法加以官能基化，產生了水溶性 calixarenes，其合成流程如圖二十八所示。



圖二十八：官能基化法中親電子取代反應之流程

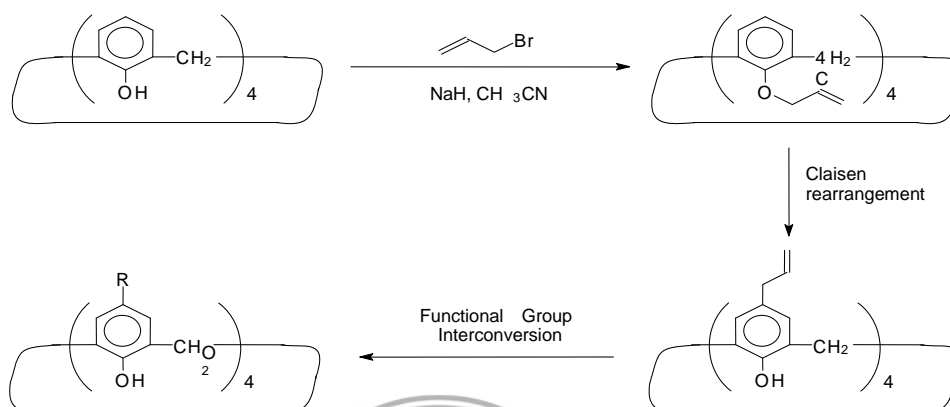
此外 Nomura²⁵ 亦提出利用偶氮偶合親電子取代反應，將 $-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$ 導入對位無取代的 calix[6]arene 上緣，而得到對位偶氮取代的 calix[6]arene，如圖二十九所示。



圖二十九：Shinkai 等所提出之多官能基化法流程

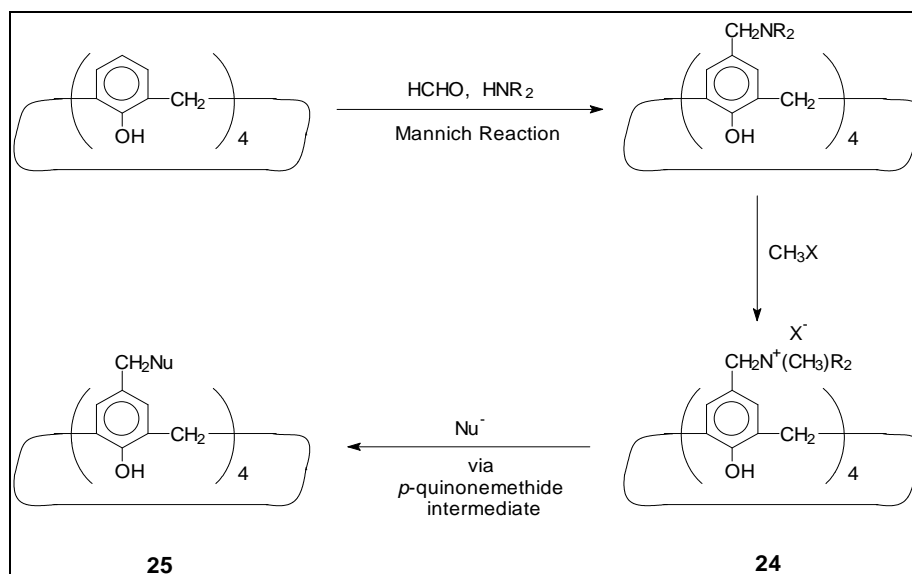
第二種方法為 Claisen rearrangement 的重組反應：先將 calix[4]arenes 轉換成丙烯醚化的衍生物，然後再進行 Claisen 重排反應

⁴⁴，即可得到 *p*-allylcalixarene；若再將對位丙烯基進行不同官能基轉化，則可得到各種對位不同取代的 calixarenes，其反應流程如圖三十所示。



圖三十: Gutsche 和其工作伙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 與甲醛及二烷基胺(dialkylamine)作用，便可得到 Mannich 的加成產物 dialkylaminomethylcalix[4]arene；如對此化合物進行完全的甲基化，並將所得到的四級胺鹽與不同的親核性試劑作用，則化合物 **24** 便可經由 *p*-quinonemethid 的中間體，而轉換得到如結構 **25** 之各種對位上有不同官能基化的 calix[4]arenes，如圖三十一所示。



圖三十一：Gutsche 和其工作伙伴所提出之官能基化法之二

在 1986 年間，L. Rosik⁴⁵ 在對 ClO_2 進行氧化研究時，曾成功的將 calix[4]arene 氧化成 calix[4]quinone，但因 calix[4]quinone 的溶解度問題，限制住了 calix[4]quinone 的進一步研究及發展。之後 Gutsche 和 Reddy⁴⁶ 發展出利用三氟醋酸鈉來氧化 calix[4]arenes 的醚類衍生物；並更進一步的，經由可溶於一般有機溶劑之 calix[4]monoquinone 和 calix[4]diquinone 的中間產物，先後合成出一全新系列的 calix[4]arenes 衍生物，而此一合成方法亦漸漸進化成為 calix[4]arene 的第四種官能基化法。

有關於在 calix[4]arene 下緣的修飾改質，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，另一種方法則是苯酚羥基的酯化反應。而近幾年來下緣的化學修飾則著重在鍵結具有功能性的基團（如對掌性基團、光學活性基團、電學活性基團、多基親水性基團）和冠醚化（如單冠醚、多冠醚、多杯橋聯多穴冠醚等）。

就目前而言，醚類的衍生物是現今研究發展最徹底的類別，其中 calix[4]arene 下緣四取代之醚類衍生物是最先被合成出來的，不久之後 Reinhoudt 也發表了 1,3-對位雙烷基醚類衍生物的一步合成法，但是單烷基醚類及三烷基醚類，還是必須以多步合成法來製備。雖然，如今已發現在使用 NaOCH₃ 當作鹼時，能夠以一步合成出單烷基醚化之 calix[4]arene，但是 1,2-鄰位雙烷基醚化之衍生物卻仍只以少量副產物的形式中得到。

3-4 研究目的

功能化的 calixarenes 主要目的是希望得到特定中空結構或特定性能的衍生物。物理性能主要是朝水溶性方向發展；應用及性能主要是朝著攜帶光學、對掌性識別體等方向發展；元素方面朝導入含有氧、氮、硫及兩性金屬的基團方向發展；進一步合成更多類型且性能更加優異的 calixarenes 衍生物。

本論文主要研究的目的為製備出下緣 1,2-雙烷基醚化的 calix[4]arenes，其合成的反應步驟係利用 calix[4]arene 作為起始物，先行合成出單烷基醚化的 calix[4]arenes，經酯化反應以得到單烷基醚化雙酯化 calix[4]arenes；如以不同的烷基進行再醚化，即可合成出 1,2-雙烷基醚化-3,4-雙酯化 calix[4]arenes，最後若再以水解或還原反應以移除酯類保護基，應可得到 1,2-雙烷基醚化的 calix[4]arenes；但實際在進行鹼性水解時，卻發現無法分離或鑑定出預期之產物。因此本論文將利用不同酯類對苯酚羥基進行保護，同時並改變再醚化的反應條件，來探討如何能對單烷基醚化雙酯化 calix[4]arenes 做進一步的再醚化，並希望合成並鑑定出，下緣鄰位含有不同烷基雙醚化的 calix[4]arene。