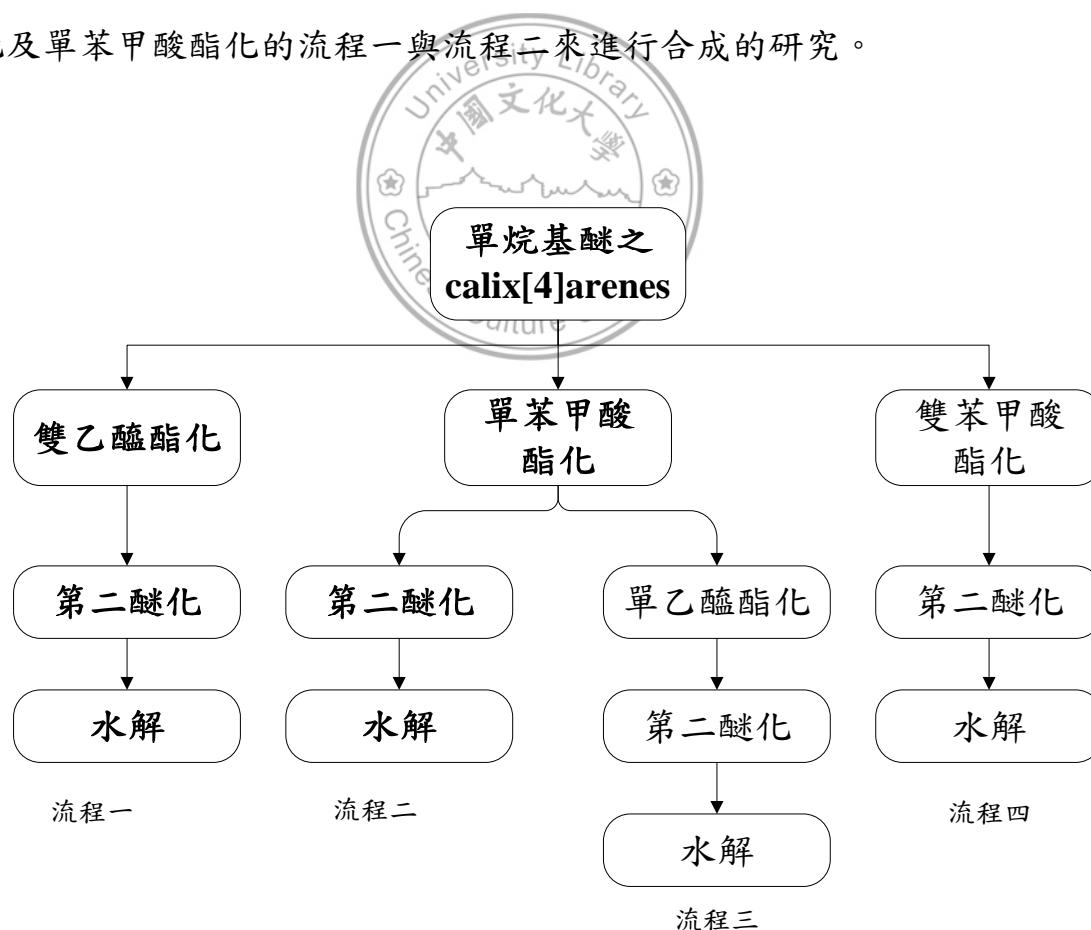


第四章 鄰位雙烷基醚化雙乙醯酯化之 Calix[4]arenes 的合成

本論文之目的，在於合成出 1,2-鄰位雙烷基醚化之 calix[4]arenes，由於單烷基醚化之 calix[4]arenes 無法進行鄰位的第二醚化，而直接轉換成 1,2-雙烷基醚化之 calix[4]arenes，因此本實驗室便設計出一系列如圖三十二所示之多步驟的合成途徑；而本論文主要是以易於製備之雙乙醯酯化及單苯甲酸酯化的流程一與流程二來進行合成的研究。



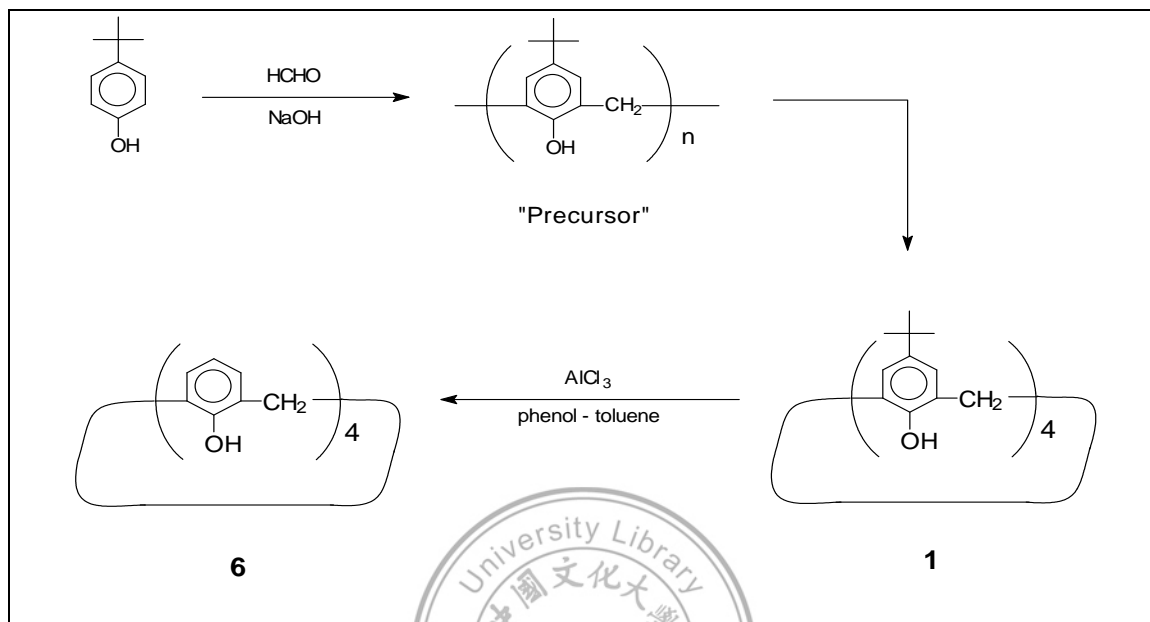
圖三十二：1,2-鄰位雙烷基醚化 calix[4]arenes 的合成流程

4-1 Calix[4]arene 的製備

雖然 calix[4]arene 可以直接從化學品供應商 Arcos 購得，但本實驗室所使用的對位無取代之 calix[4]arene (6) 則是經由一個三步驟的合成法而製備出來的，首先將 *p*-*tert*-butylphenol 與 37 % 的甲醛水溶液，在定量之氫氧化鈉的催化下，於油浴中加熱四小時，便可得到黃綠色的固態聚合前驅物 26；將此前驅物先行磨碎，並在室溫下充分乾燥後，再置入適量的二苯醚 (diphenyl ether) 中加熱迴流，可得到產率約 40-50% 之 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (1)；如將所得之白色粉末產物，利用三氯化鋁 (AlCl₃) 當催化劑進行 Friedel-Crafts 的逆向反應，來移除 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (1) 對位上之三級丁基，則可得到產率約 65-75% 之對位無取代之 calix[4]arene (6)，如圖三十三所示。

此一標準合成法，有三大特點：第一，每個步驟的反應時間都可在四小時內完成；第二，在進行反應時，每個反應步驟的量均可達到數百公克；第三，步驟二之產物的產率和純度均甚高，因此，產物不必經由甲苯再結晶的純化，便可直接進行 *de-tert*-butylation 的反應，而得到對位無取代之 calix[4]arene (6) 的最終產物。此三步驟合成法的總產率大約在 25% 左右；亦即為在此一流程下，本實驗室可於兩天內將一百公克的

p-*tert*-butylphenol (Acros 價格：1 kg，US \$ 18.6) 轉換成二十多公克高價位的 calix[4]arene (Acros 價格：1g，US \$ 59.6)。

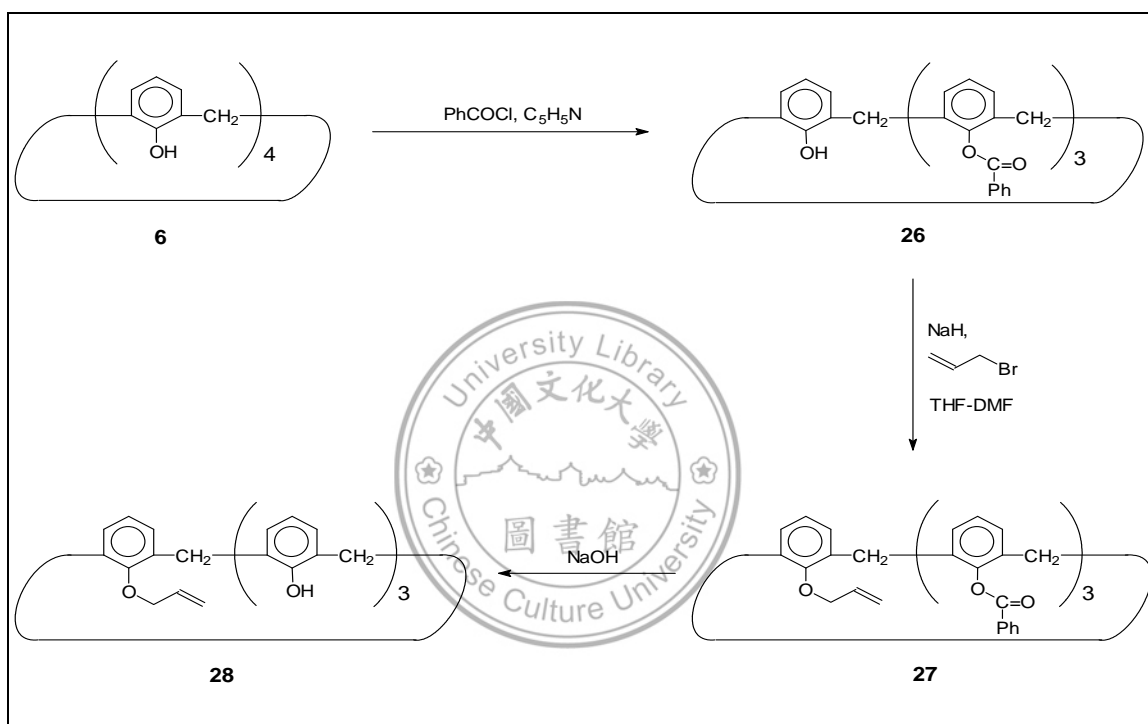


圖三十三：Calix[4]arene 的合成

4-2 合成單烷基醚化 calix[4]arenes 之文獻與資料

根據文獻的報導⁴⁷，Gutsche 與 Lin 是最早利用保護基的方法，合成出單丙烯基醚化的 calix[4]arene (monoallyloxy-calix[4]arene)，其合成的途徑如圖三十四所示；首先將 calix[4]arene 在冰浴中與過量的 benzoyl chloride 反應，以得到下緣三個苯甲酸酯化之 tribenzoyl-

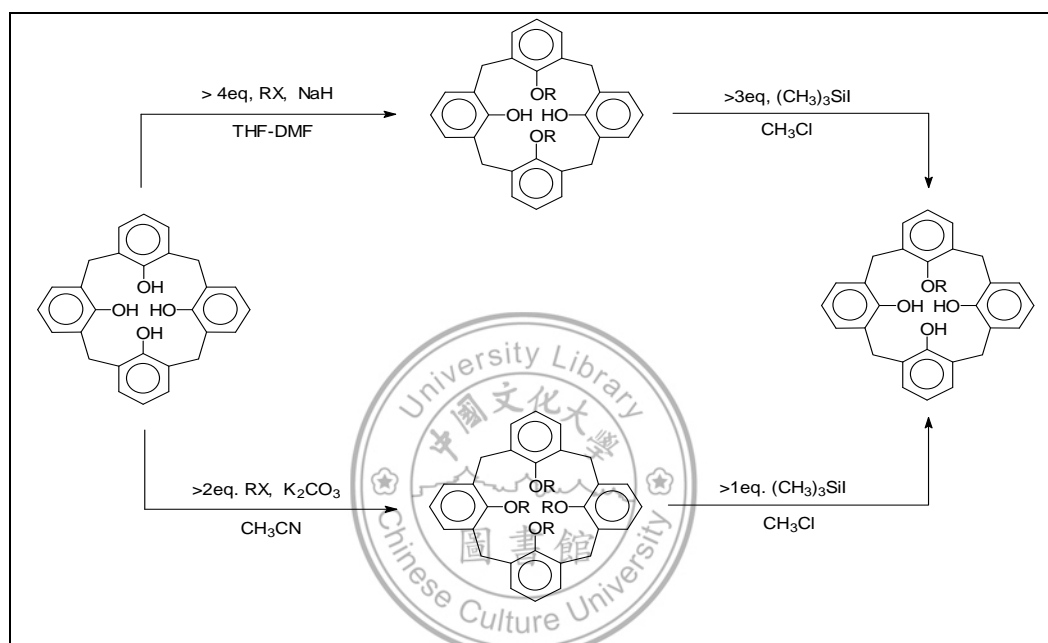
oxycalix[4]arene (**26**)；而此化合物 **26** 在強鹼中與 allyl bromide 反應，可得到 monoallyloxytribenzoyloxycalix[4]arene (**27**)，最後再將化合物 **27** 置入鹼中進行苯甲酸酯的完全水解，即可得到單丙烯基醚化之 calix[4]arene (**28**)，其反應的總產率約在 20-25% 左右。



圖三十四：Monoallyloxycalix[4]arene 之合成

而 Ungaro⁴⁸ 與其工作團隊則報導了一種利用選擇性切除烷基醚化的方法，來合成單烷基醚化 calix[4]arenes，合成途徑如圖三十五所示；

首先將 calix[4]arene 轉換成容易製備的 1,3-雙烷基醚化或是四烷基醚化之 calix[4]arenes，然後再以定量的 iodotrimethylsilane 來移除定量的烷基醚，便可得到單烷基醚化的 calix[4]arenes。



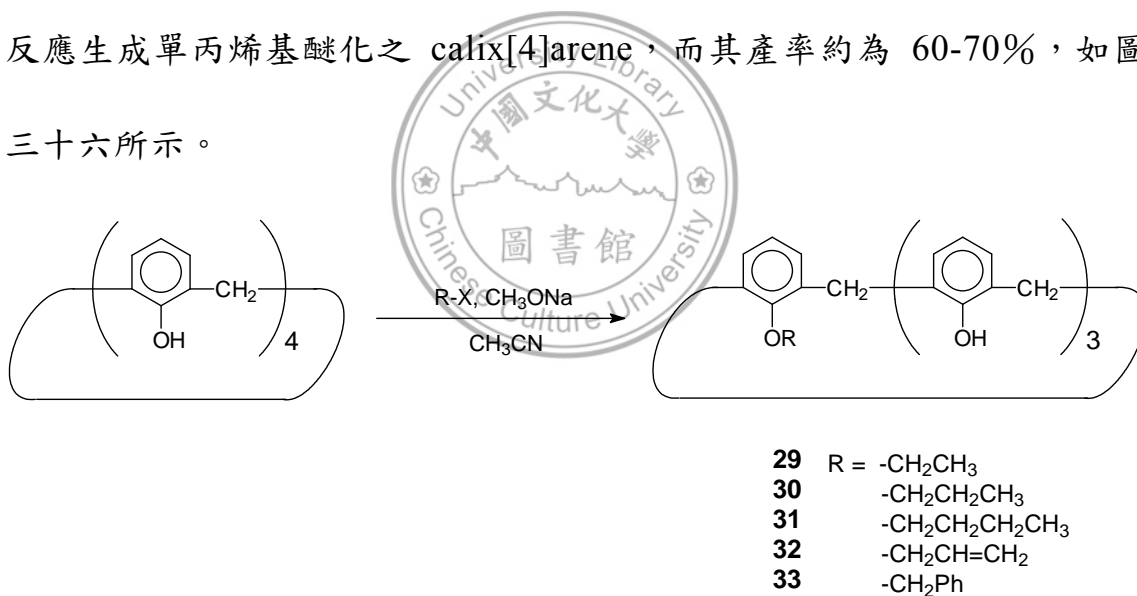
圖三十五：單烷基醚化 calix[4]arenes 的合成之一

而除了此兩種多步驟合成法外，Ungaro 和 Reinhoudt⁴⁹ 亦提出針對 calix[4]arene 的第一解離常數 K_{a1} 與第二解離常數 K_{a2} 之差距的特性，利用 K_2CO_3 與 CsF 這兩種弱鹼，來單獨移去一個苯酚的羥基，然後將單離子化之 calix[4]arene 在 CH_3CN 或 DMF 下和鹵烷類反應，進而合成

出單烷基醚化 calix[4]arenes；但此一合成之方法其選擇性非常差，且常會同時生成多種副產物，而造成分離上困難，文獻中甚至提到某些單烷基醚化 calix[4]arenes 需要用色層分離法來進行分離。

4-3-1 單烷基醚化 calix[4]arene 的製備

本實驗室過去在研究一系列丙烯基醚化的 calix[4]arenes 時發現，當使用 NaOCH₃ 做為反應的鹼時，在特定的用量和反應條件下，可直接反應生成單丙烯基醚化之 calix[4]arene，而其產率約為 60-70%，如圖三十六所示。



圖三十六：單烷基醚化 calix[4]arenes 的合成之二

此一反應與前述文獻中報導之方法不同，為一簡單且易純化的一步合成法，因此本論文將以此反應方式來對五種不同的鹵化烷類，碘化乙烷 (iodoethane)，碘化正丙烷 (1-iodopropane)，碘化正丁烷

(1-iodobutane)，溴化甲苯 (benzyl bromide) 和溴化丙烯 (allylbromide)，來對 calix[4]arene 進行單烷基醚化的進一步研究。

在決定單烷基醚化 calix[4]arenes 之最佳反應條件的過程中，發現在進行單烷基醚化時，反應後的產物除了單烷基醚化的 calix[4]arenes 外，通常仍會存有未反應之 calix[4]arene，以及少許過度醚化之 1,3-雙烷基醚化 calix[4]arenes，同時在使用溴化甲苯進行單醚化反應時，尚可分離出少量的 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene。本實驗室為了簡化單醚化產物的分離及純化，因此在進行 calix[4]arene 的單烷基醚化時，將反應條件控制在產物中只含有未反應之 calix[4]arene 與單烷基醚化 calix[4]arenes。而這種單烷基醚化反應的最佳反應條件為，使用 1.7-1.9 莫耳當量之 NaOCH₃ 及過量鹵烷類在 CH₃CN 中迴流 18-24 小時；而在此一條件下，產物已可控制在僅含有極少量未反應之 calix[4]arene。

由於 calix[4]arene 和單烷基醚化之 calix[4]arenes 在做再結晶時，都是使用 CHCl₃ 與 CH₃OH，因此，這一組溶劑將無法有效的分離出單烷基醚化之 calix[4]arenes。在嘗試改變再結晶時所用的溶劑系統時，發現丙酮在進行對位三級丁基的移除反應中，可以有效的從反應混合物中分離出 calix[4]arene，因此若以丙酮做為再結晶系統的主要成份時，本實驗室發現在加入甲醇後，可有效的分離出多種單烷基醚化 calix[4]arenes。

目前利用丙酮和甲醇系統的再結晶法，可有效的純化出單乙基醚化之 calix[4]arene **29**、單丙基醚化之 calix[4]arene **30** 及單丁基醚化之 calix[4]arene **31**，而單丙烯基醚化之 calix[4]arene **32** 及單苯甲基醚化之 calix[4]arene **33** 的產物中，則仍需利用 CHCl₃ 與 CH₃OH 再結晶的方式來進行分離和純化。

4-3-2 單烷基醚化 calix[4]arene 的 ¹H-NMR 光譜分析

在 calix[4]arene (**6**) 的 ¹H-NMR 光譜上，於 δ 10.19 有一苯酚之羥基 (ArOH) 的單峰，而在 δ 7.04-7.05 和 δ 6.71-6.74 則有兩組分別為 doublet 及 triplet 的苯酚上氫之訊號，且此三組訊號之積分值比為 1 : 2 : 1。但 calix[4]arene 在經單烷基醚化後，其 ¹H-NMR 會因對稱性的降低，而有大幅的改變，在文獻中⁴⁷報導，單丙烯基醚化 calix[4]arene 的苯酚羥基氫，在 ¹H-NMR 光譜中，會在 δ 9.71 與 δ 9.32 出現積分值比為 1 : 2 的兩個單峰訊號，這是因為苯酚羥基被單烷基醚化後，破壞了原本的對稱性，因此形成兩種處在不同磁場環境的結果；而 calix[4]arene 環中的次甲基氫 (ArCH₂Ar)，亦會因對稱性的關係，在 δ 3.3-3.5 與 δ 4.1-4.4 之間產生四組積分值比為 1 : 1 : 1 : 1 的 doublets，但由於在 δ

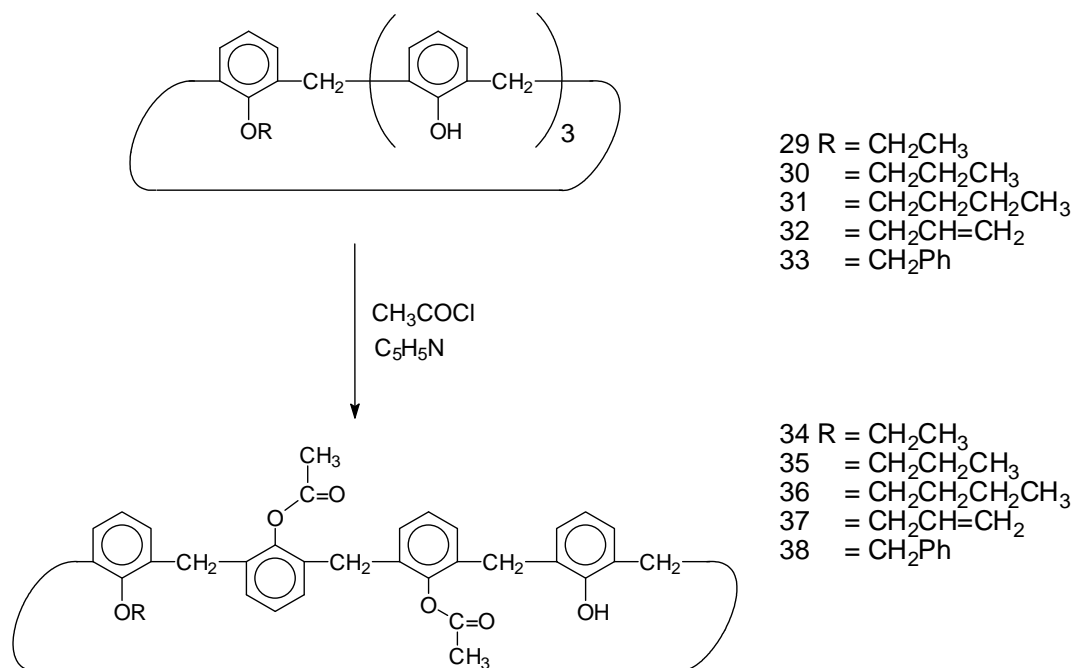
3.3-3.5 之兩組 doublets 訊號重疊，因此在光譜上只顯現出三組積分值比為 1 : 1 : 2 的 doublets。

在檢視所有單烷基醚化之 calix[4]arenes 的結構時，可發現這些化合物皆屬於相同的對稱點群 (C_v)，因此這些單烷基醚化之 calix[4]arenes 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜，應與已知之 monoallyloxy calix[4]arene⁴⁷ 的光譜相似。即在 δ 9.3-9.7 有積分值為 1:2 的 ArOH 的訊號，以及在 δ 3.3-3.5 與 δ 4.1-4.4 間可看見三組 doublets，而這兩種特徵即是用來判定單烷基醚化 calix[4]arenes 的主要方法。至於其下緣醚基之取代，則可由各化合物上之單烷基醚類所產生之特定訊號群來決定；例如化合物 **29** 含有在 δ 4.24-4.43 (q, 2H) 及 δ 1.75-1.85 (t, 3H) 的乙基醚訊號，相同的，其他單烷基醚化 calix[4]arenes (**30**、**31**、**32** 及 **33**) 亦可由相同方法判斷，例如 δ 1.26-1.31 (t, 3H), δ 2.14-2.26 (m, 2H), δ 4.10-4.14 (t, 2H) 為丙基； δ 1.10-1.15 (t, 3H), δ 1.66-1.79 (m, 2H), δ 2.11-2.21 (m, 2H), δ 4.13-4.18 (t, 2H) 為丁基； δ 4.66-4.48 (d, 2H), δ 5.50-5.53 (d, 1H), δ 5.64-5.69 (d, 1H), δ 6.35-6.48 (m, 1H) 為丙烯基；而 δ 5.21 (s, 2H), δ 6.62-7.74 (m, 5H) 則是苯甲基的訊號。從這些單烷基醚化 calix[4]arenes 在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜上所呈現之不同位置的訊號及其積分值，可以判斷這些化合物均為單烷基醚

化 calix[4]arenes。此外，由 FAB-MS 所測出之 m/e 值，可更進一步的證實這些化合物為單烷基醚化之 calix[4]arenes。

4-4-1 單烷基醚化雙乙醯酯化 calix[4]arenes 的製備

當單烷基醚化之 calix[4]arenes 產物 **29-33** 溶於 pyridine 中，並在冰浴下加入約五倍莫耳當量的 acetyl chloride 進行酯化反應時，反應溶液的顏色會從無色轉變為乳白色。將此一酯化反應在冰浴下攪拌 2 小時，然後再利用減壓濃縮移除大部分溶劑，濃縮後的產物先溶於氯仿中，再加入稀鹽酸以移除殘餘的 pyridine，有機溶液經水洗滌分層後，再利用氯仿和甲醇做再結晶，便可得到針狀或粉狀晶體的單烷基醚化雙乙醯酯化之 calix[4]arenes 產物 **34-38**。但對於反應性較差之單丁基及單丙烯基醚化之 calix[4]arenes **31** 及 **32**，acetyl chloride 之用量必須提升至十倍莫耳當量，以完成乙酸的雙酯化之反應，如圖三十七所示。



圖三十七：單烷基醚化 calix[4]arenes 的雙乙酸酯化合成

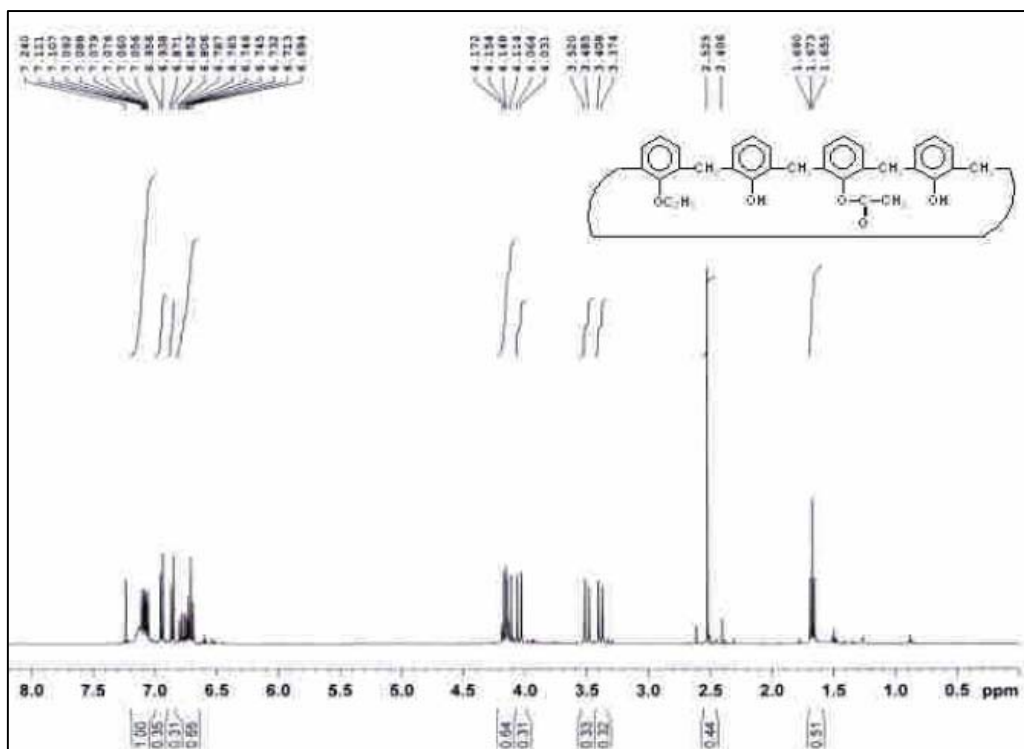
4-4-2 單烷基醚化雙乙醯酯化 calix[4]arenes 的 ¹H-NMR 光譜分析

在化合物 **34** 的 ¹H-NMR 光譜上，可看到在 δ 1.10 與 δ 2.09 的位置上，增加了兩個積分值各為三個氫的單峰 (singlet) 訊號，經研判後，認定此訊號應為乙酸雙酯化後所增加的兩個乙醯甲基 (ArOCOCH₃) 的訊號；而原有之乙基醚取代的訊號中，其次甲基氫 (OCH₂CH₃) 之訊號則分裂為兩組分別在 δ 4.11-4.13 和 δ 3.75-3.87 的多重峰；至於 calix[4]arene 環上的八個次甲基氫 (ArCH₂Ar) 的訊號，則因產物對稱性的完全消失，而使得原來具 C_v 對稱的四組雙峰訊號 (有兩雙峰訊號重疊

於 δ 3.26-3.50)，分裂為八組雙峰的訊號（有五組雙峰訊號和乙基醚的訊號重疊於 δ 3.60-4.20）；另外苯酚羥基（ArOH）的訊號也因分子內氫鍵的消失而遷移至 δ 7.73；再加上 FAB-MS 分子量的測定 m/e 為 537 (M^++1)，可判定此一產物應為 25-ethoxy-26,27-diacetoxy-28-hydroxycalix-[4]arene (**34**)。

由於，本實驗室在之前的酯化研究中，已成功分離並鑑定出對位單乙醯酯化單乙基醚化的 calix[4]arene 產物，並且發現其對位的乙醯甲基（ArOCOCH₃）在 ¹H-NMR 光譜上，為位於 δ 2.52 的一個單峰訊號，如圖三十八所示。



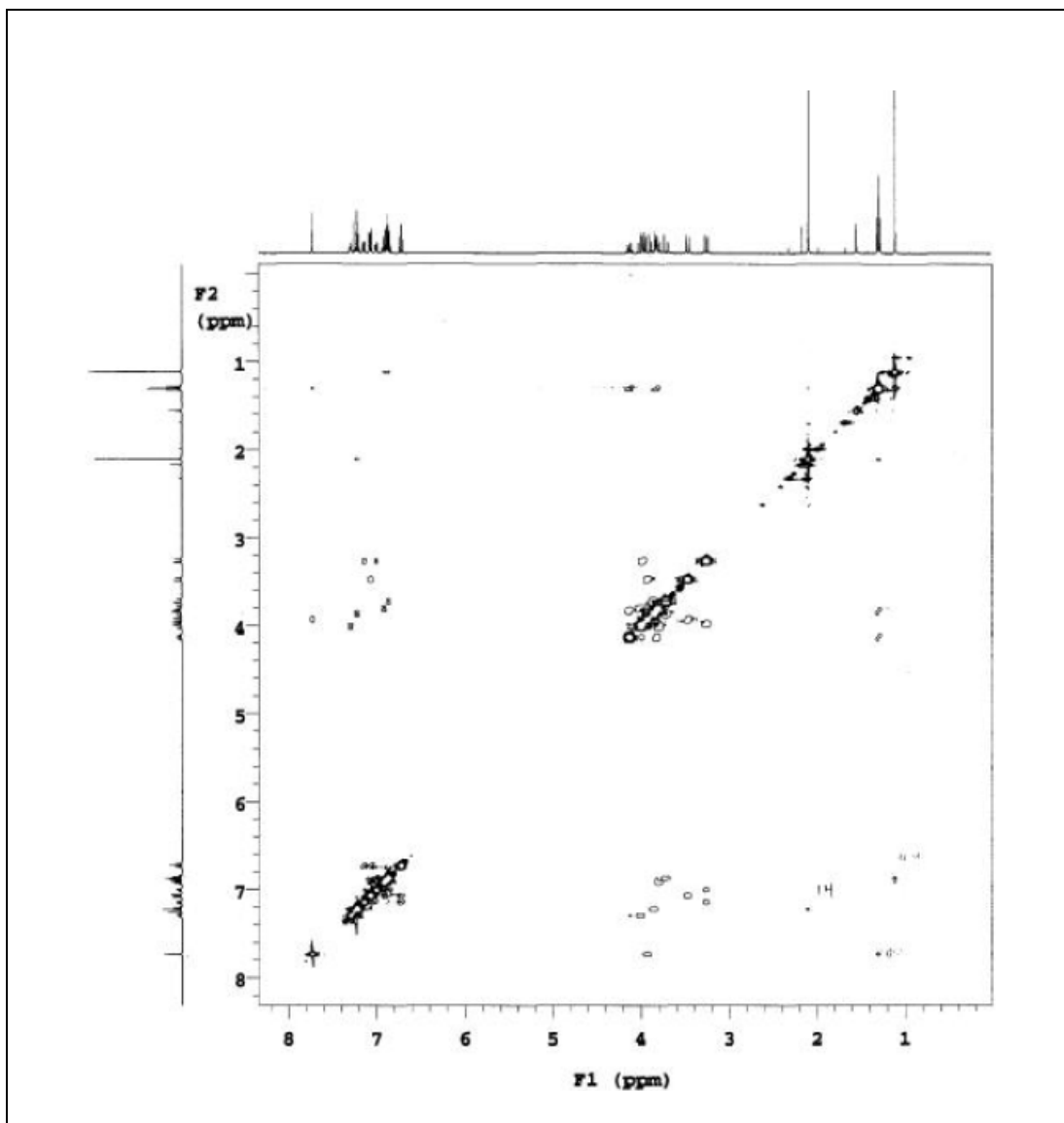


圖三十八：單乙基醚化對位單乙醯酯化之 calix[4]arene

為了確定單烷基醚化雙乙醯酯化之 calix[4]arenes 下緣取代基的相對位向，本實驗室將利用二維的 NOESY 光譜做進一步的分析，如圖三十九所示。在二維 NOESY 的光譜中，可觀察到 $\delta 2.09$ 的醚基對位乙醯甲基 (ArOCOCH_3) 單峰訊號與 $\delta 1.26-1.30$ 乙基醚取代中之甲基訊號 (OCH_2CH_3) 具有空間上的關係，但與位於 $\delta 1.13$ 上的醚基鄰位乙醯甲基 (ArOCOCH_3) 的單峰訊號並沒有關連；同時 $\delta 1.13$ 上的乙醯甲基 (ArOCOCH_3) 的訊號，亦無法觀察到與乙基醚取代中的氫 (OCH_2CH_3) 或另一個乙醯甲基的氫有任何關連性，由這些資訊可判定在單乙基醚化雙

乙醯酯化的 calix[4]arene 中，其下緣三個取代的排列，應為 1-乙醚基取代朝下-2-乙醯酯取代朝上-3-乙醯酯取代朝下的組態排列，其兩個乙醯甲基 (ArOCOCH_3) 並非在同一位向。

除了原有醚基取代上氫訊號的不同外，產物 **35-38** 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜和化合物 **34** 非常類似，所以應可判定這些化合物均為單烷基醚化雙乙酸酯化產物；25-propoxy-26,27-diacetoxy-28-hydroxycalix[4]arene (**35**)，25-butoxy-26,27-diacetoxy-28-hydroxycalix[4]arene (**36**)，25-allyloxy-26,27-diacetoxy-28-hydroxycalix[4]arene (**37**)，和 25-benzyloxy-26,27-diacetoxy-28-hydroxycalix[4]arene (**38**)；而且其下緣三個取代基的排列亦應為 1-醚基取代朝下-2-乙醯酯取代朝上-3-乙醯酯取代朝下的組態結構。

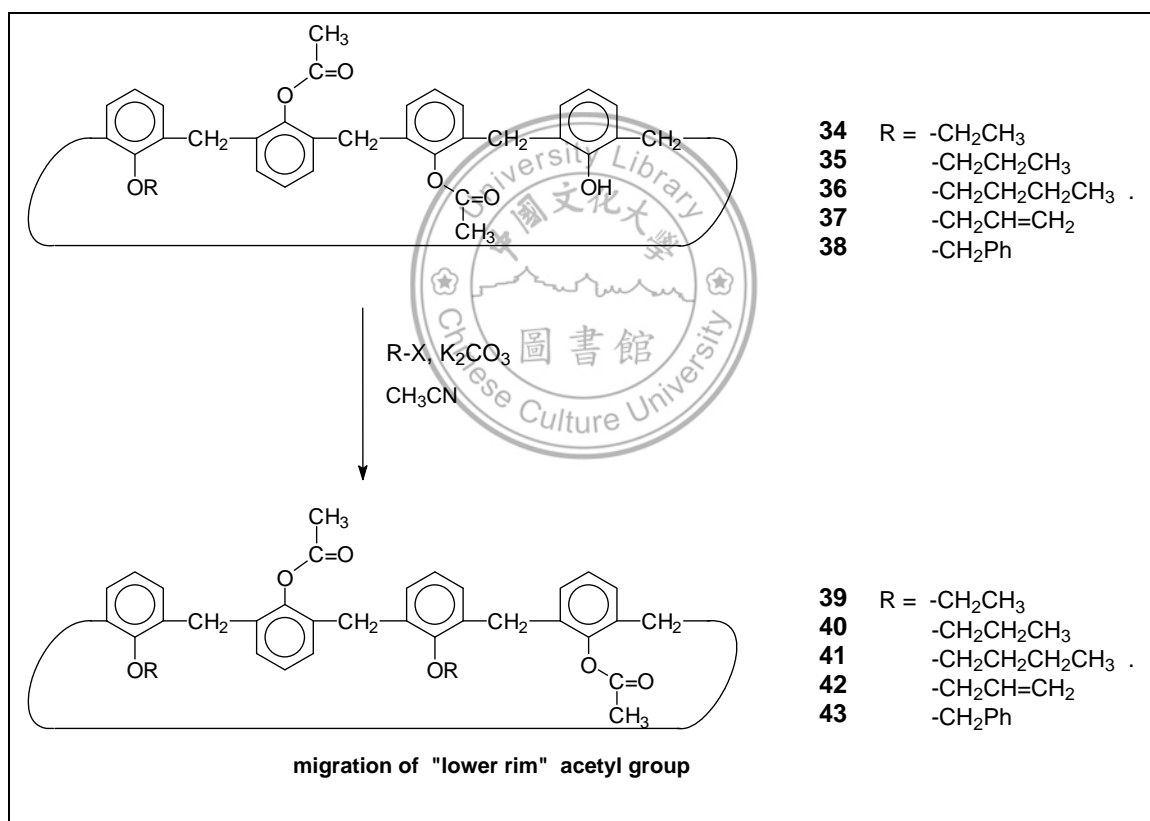


圖三十九：單乙基醚化雙乙酸酯化之 calix[4]arene 的二維 NOESY 光譜

4-5-1 雙烷基醚化雙乙醯酯化 calix[4]arenes 的製備之一

本實驗室對單烷基醚化雙乙醯酯化之 calix[4]arenes 的第四個羥基進行醚化的方法為，將化合物 **34-38** 與 K_2CO_3 及鹵烷類，在 CH_3CN 中

加熱迴流；反應後，先利用減壓濃縮去除溶劑，然後加入氯仿以溶取有機產物，氯仿溶液經稀鹽酸及水洗滌後，再以氯仿和甲醇做再結晶，可得到雙烷基醚化雙乙醯酯化之 calix[4]arenes (**39-43**)，如圖四十所示。理論上，若第四個苯酚羥基能夠被烷基醚化，而原有的雙乙醯酯基又不被水解的情形下，應可合成出相對應之 1,2-雙烷基醚化-3,4-雙乙醯酯化的 calix[4]arenes 產物。



圖四十：雙烷基醚化雙乙醯酯化之 calix[4]arenes 的醚化合成之一

4-5-2 雙烷基醚化雙乙醯酯化 calix[4]arenes 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜分析之一

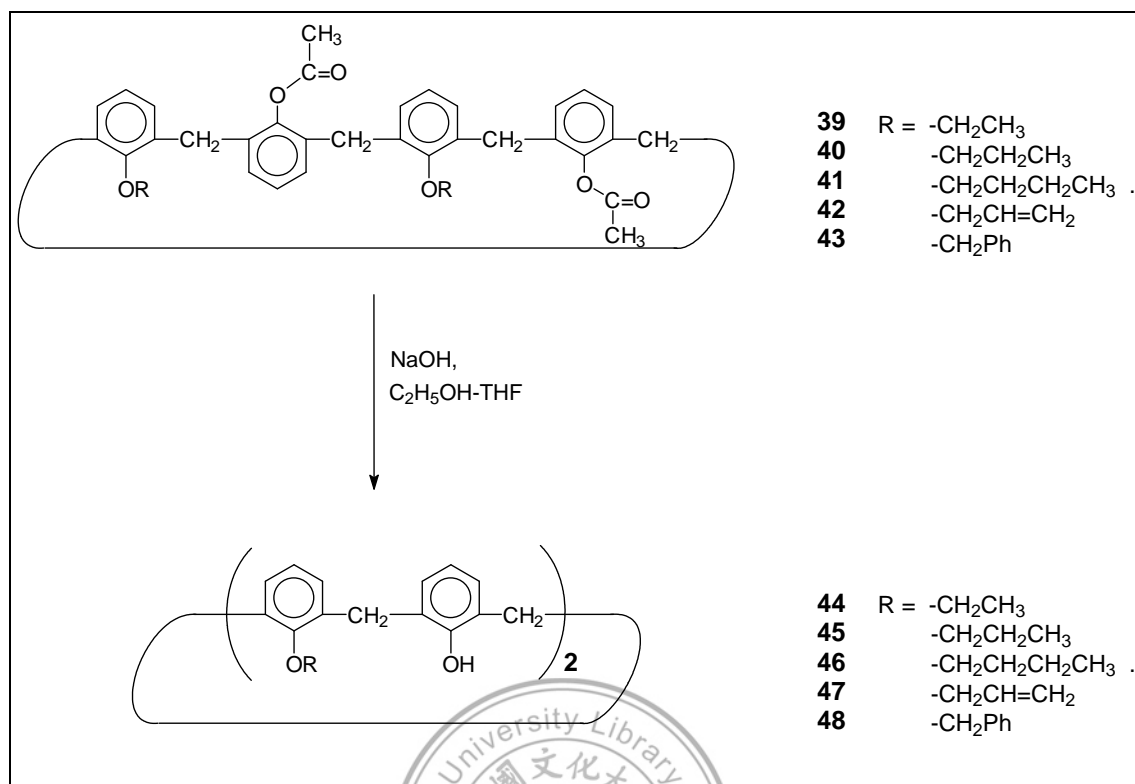
在檢視雙乙基醚化雙乙醯酯化的 calix[4]arene **39** 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜時，可發現乙基醚取代中位於 δ 1.26-1.30 之甲基 (OCH_2CH_3) 的訊號，由原本為三個氫的積分值增加為六個氫，而這個氫積分值的增加，明確表示產物中確實具有兩個乙基醚的取代；而原先在 δ 1.13 與 δ 2.09 的兩個乙醯甲基 (ArOCOCH_3) 的單峰 (singlet) 訊號，也因為分子內氫鍵的消失，而分別位移至 δ 1.64 與 δ 1.97；另外，在 δ 7.76 起始物中的苯酚羥基 (ArOH) 訊號也因醚化後而消失；再加上利用 FAB-MS 測定此化合物分子量為 565 (M^++1)，因此初次判定化合物 **39** 應為預期的 25,26-diethoxy-27,28-diacetoxycalix[4]arene。

除了烷基醚官能團上氫的訊號不同之外，化合物 **40-43** 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜和化合物 **39** 非常類似；所以本實驗室便從產物烷基醚之氫的積分值增為兩倍和苯酚羥基訊號的消失的光譜特徵，而分別判定產物 **40-43** 為完成第二烷基醚化之 25,26-dipropoxy-27,28-diacetoxycalix[4]arene、25,26-dibutoxy-27,28-diacetoxycalix[4]arene、25,26-diallyloxy-27,28-diacetoxycalix[4]arene、和 25,26-dibenzoyloxy-27,28-diacetoxycalix[4]arene。

4-6 化合物 39-43 的水解研究

如將判定為完成第二醚化之雙烷基醚化雙乙醯酯化的 calix[4]arenes **39-43**，在鹼中進行水解，在理論上應可製備出 1,2-雙烷基醚化的產物。因此，本實驗室分別將化合物 **39-43** 溶於 THF 中，並加入 NaOH-EtOH 來進行水解反應；反應後，先利用減壓濃縮去除溶劑，再加入氯仿以溶出產物，並以稀鹽酸和純水洗滌，然後產物再以氯仿和甲醇做再結晶，再結晶後的產物經量測 $^1\text{H-NMR}$ 後，發現產物的光譜和已知的 1,3-雙烷基醚化之 calix[4]arenes 完全一致，再加上 TLC 及熔點測定的比對，本實驗室確定此一水解反應的產物應為 1,3-雙烷基醚化之 calix[4]arenes **44-48**，如圖四十一所示。

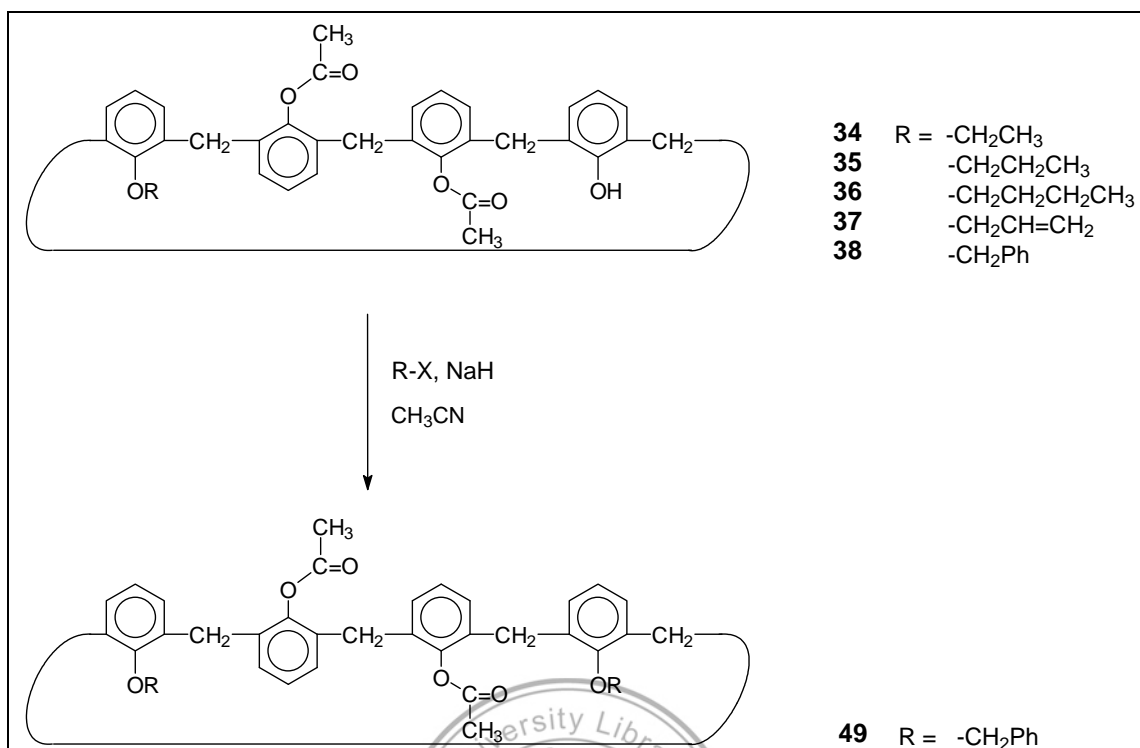
理論上，化合物 **39-43** 進行完全的乙醯酯基之水解後，應會生成 1,2-雙烷基醚化之 calix[4]arenes；但實際上，水解後的產物卻是 1,3-雙烷基醚化之 calix[4]arenes。因此本實驗室推測，在進行第二醚化反應或在進行鹼性水解反應的過程中，應有分子內醚基或酯基的轉移現象，因而形成了較穩定的 1,3-雙烷基醚化之 calix[4]arenes，由於醚類官能基是不受鹼性條件的影響，因此本論文將針對酯基轉換做進一步的測試。



圖四十一：雙烷基醚化雙乙醯酯化的水解合成之一

4-7-1 雙烷基醚化雙乙醯酯化 calix[4]arenes 的製備之二

由於採用 K_2CO_3 對單烷基醚化雙乙醯酯化之 calix[4]arenes **34-38** 進行再醚化後，其下一步水解反應所生成之產物為 1,3-雙烷基醚化之 calix[4]arenes **44-48**，因此實驗室判斷在進行第二醚化反應時，化合物可能進行了分子內乙醯酯基的轉換，而生成非預期的 1,3-雙烷基醚化-2,4-雙乙醯酯化之 calix[4]arenes。是以第二醚化之反應條件或合成過程便必須加以修飾，而第一種修飾的方式為改變反應條件，亦是將所使用的鹼改為，鹼性不同的 $NaOCH_3$ 、 NaH 或 $LiOH$ ，如圖四十二所示。



圖四十二：雙烷基醚化雙乙醯酯化之 calix[4]arenes 的醚化合成之二

如將化合物 **34-38** 與 NaOCH₃ 及鹵烷類在 CH₃CN 中加熱迴流，其產物經 TLC 分析後，發現相當雜亂且無法做進一步的分離純化與鑑定；但若改用 NaH，化合物 **38** 在經過約為 10~14 個小時的迴流後，反應物經標準方式處理後，再以氯仿和甲醇做再結晶，可得到兩種醚化的產物，其中一個較少量的產物，為和使用 K₂CO₃ 條件下所得到之化合物完全相同，而另一個較多量的產物，經推測應為 1,2-雙苯甲基醚化-3,4-雙乙醯酯化之 calix[4]arene **49**。在另一個活性較大的溴化丙烯的情況下，在 NaH 的第二醚化條件下，化合物 **37** 亦可被轉換成和上述雙苯甲基醚

化的狀況一樣，而得到兩種醚化產物的混合物；但進一步的再結晶，卻無法和苯甲基的情形一樣，有效的分離純化出預期的 1,2-雙丙烯醚化產物。至於其他單烷基醚化雙乙醯基酯化的化合物 **34-36**，在相同以改用 NaH 的第二醚化反應條件下，雖然亦可得到兩種醚化的產物，但與 K₂CO₃ 條件下所得之化合物完全相同的產物含量卻高達 75%~80%，因此本實驗室推測反應性較低之鹵烷類，可能無法有效得到多量的 1,2-雙烷基醚化-3,4-雙乙醯酯化之 calix[4]arenes。本實驗室亦發現，如使用 LiOH 來進行第二醚化的反應時，其結果與使用 NaH 的結果僅有部分類同，如表十所示。

表十：同鹵類對單烷基醚化-2,3-雙乙醯酯化之 calix[4]arenes 的影響

鹵烷 鹼	乙基碘	丙基碘	丁基碘	丙烯基溴	苯甲基溴
K ₂ CO ₃	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
NaOCH ₃	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
NaH	1,2:1,3 1 : 3	1,2:1,3 1 : 4	1,2:1,3 1 : 4	1,2:1,3 3 : 1	1,2:1,3 3 : 1
LiOH	1,2:1,3 1 : 3	N/A	N/A	N/A	1,2:1,3 3 : 1

由表十的結果，可歸納出鹼性的強弱，影響到乙醯酯基的轉移，當使用弱鹼 K₂CO₃ 時，無論鹵烷類活性的大小，產物都會先進行乙醯酯基的轉換而得到 1,3-雙烷基醚化-2,4-雙乙醯酯化之 calix[4]arenes；但若使用強

鹼 NaH 時，活性較小的乙基碘、丙基碘和丁基碘，分子內的乙醯酯基的轉換會快於烷基醚的形成，故僅能生成少量的 1,2-雙烷基-3,4-雙乙醯酯化之 calix[4]arenes；但對苯甲基溴及溴化丙烯，因其活性較大，故可得到產率較高的 1,2-雙烷基-3,4-雙乙醯酯化之 calix[4]arenes。而在 4-5-1 中所合成的第二醚化後產物，應為 1,3-雙烷基醚化-2,4-雙乙醯酯化的 calix[4]arenes，而非在 4-5-2 中所判定之 1,2-雙烷基醚化的產物。

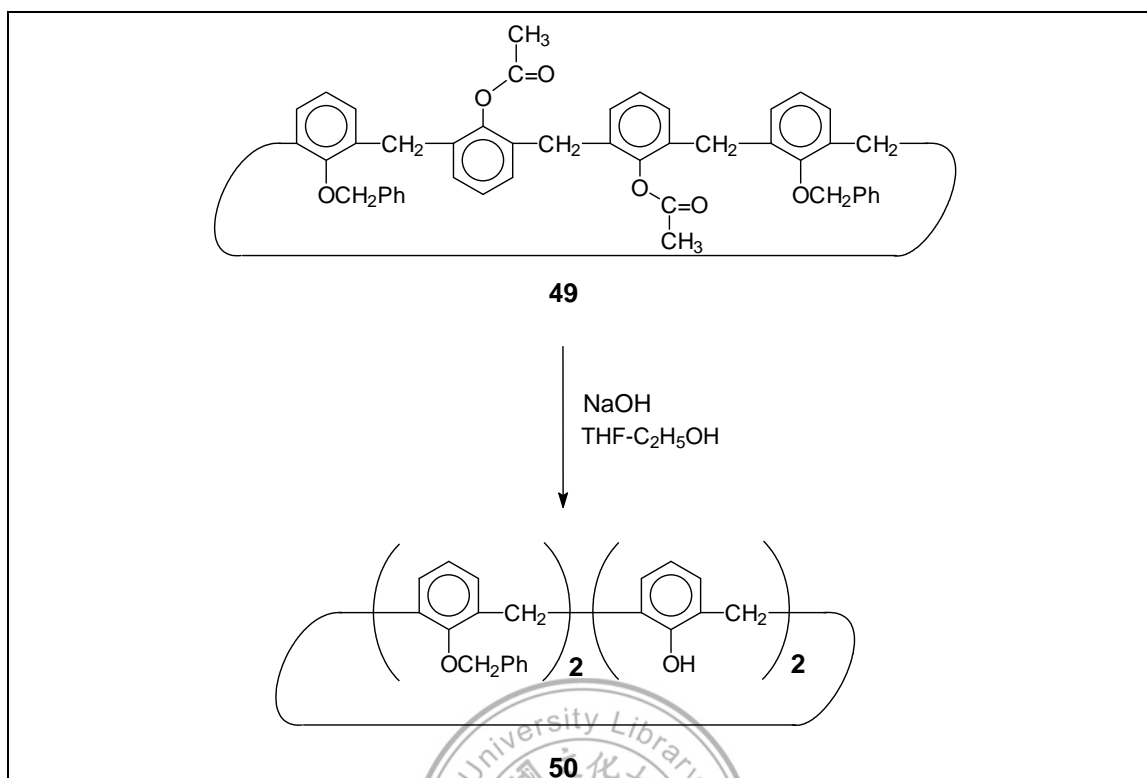
4-7-2 1,2-雙苯甲基醚化-3,4-雙乙醯酯化之 calix[4]arenes 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜分析

在檢視利用 NaH 所製備出的雙苯甲基醚化雙乙醯酯之 calix[4]arene 49 時，發現原本在 δ 1.20 與 δ 2.09 的兩個乙醯甲基 (ArOCOCH_3) 的單峰 (singlet) 訊號，因為分子內氫鍵的消失，而分別位移至 δ 1.28 與 δ 1.55；另外，在 δ 7.76 起始物中的苯酚羥基 (ArOH) 訊號也在第二醚化後而消失，再加上在 δ 6.8-7.3 位置上的苯環訊號，由原本為十七個氫的積分值增加為二十二個氫，及在 δ 4.8-5.2 的苯甲基醚取代之次甲基 (OCH_2Ph) 的氫，也因第二醚化後，而使得原先兩組的 doublets 位移至 δ 4.51- δ 4.69，並呈現四個氫的多重峰，這些光譜資訊都顯現出第二苯甲基醚取代的存在。至於在第二苯甲基醚化後，產物依然不存在任何

的對稱性，因此 calix[4]arene 的次甲基氫 (ArCH_2Ar) 的訊號，亦呈現出有五組雙峰訊號，及一組由三組雙峰訊號重疊的 multiplet，其積分值為 1:1:3:1:1:1，這些資訊證明化合物應為 25,26-dibenzyloxy-27,28-diacetoxyoxycalix[4]arene (49)。

4-8-1 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arenes 的合成之一

將先前製備出之 25,26-dibenzyloxy-27,28-dibenzyloxyoxycalix[4]arene (49) 溶在 THF 和 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 內，然後加入 NaOH 的水溶液，並加熱迴流以進行水解反應。反應後，利用減壓濃縮去除溶劑，再加入氯仿溶出產物，產物以稀鹽酸和純水洗滌，分離出有機層後，先經濃縮再以氯仿和甲醇做再結晶，便可得到白色粉狀晶體的 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene (50)，如圖四十三所示。



圖四十三：雙苯甲基醚化雙乙醯酯化的水解合成

4-8-2 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arenes 的 ¹H-NMR 光譜分析

針對 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene **50** 的分子結構做檢視時，發現化合物 **50** 擁有 C_v 的對稱性，但這一個化合物對稱面的位向和數量，都和 1,3-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene (對稱點群為 C_{2v}) 的對稱面不同；因此 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene 的光譜訊號應會和 1,3-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene 的光譜大不相同，其中位於 δ4.51-δ4.69 苯甲基醚取代之次甲基 (OCH₂Ph) 的 multiplet，因僅有一對稱面存在的關係而

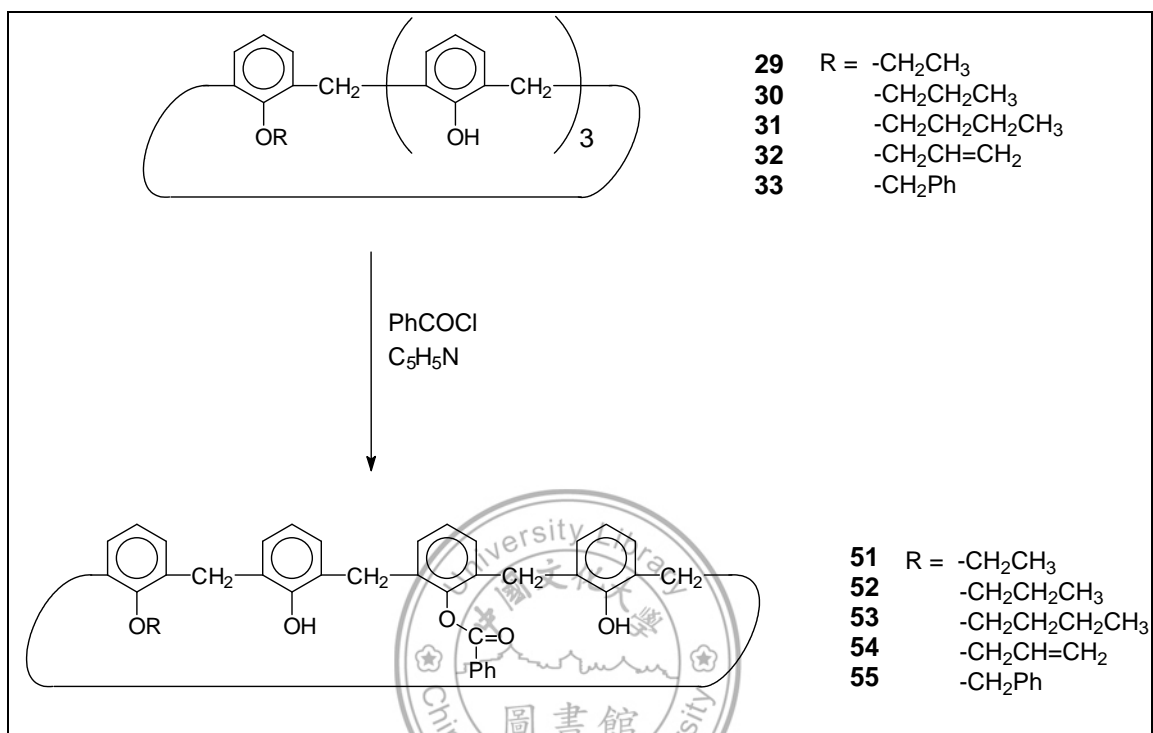
分裂為兩組 doublets；另外 calix[4]arene 次甲基氫 (ArCH₂Ar) 的訊號，亦呈現基分值為 1:1:2:2:2 之部分重疊的五組 doublets；而苯環區域內的氫積分值維持在 22 個氫，顯現出苯甲基醚未受到鹼性水解的影響，再加上 δ 8.9 位置出現了一個積分值為 2 個氫的 ArOH 單峰訊號，這些資訊可證實此化合物應為 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene。

4-9-1 單烷基醚化對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的製備

當使用活性較小的鹵烷類和單烷基醚化雙乙醯酯化的 calix[4]arenes 進行第二醚化反應時，分子內乙醯酯基的轉換速率會快於醚化反應的速率，進而造成在最終分離出來的產物，大多為 1,3-雙烷基醚化-2,4-雙乙醯酯化的產物。為了減除分子內乙醯酯基轉換的困擾，本實驗室嘗試利用對位單苯甲酸酯化之單烷基醚化 calix[4]arenes，來進行第二醚化的反應研究。本實驗室在數年前便完成了單烷基醚化 calix[4]arenes 的對位單苯甲酸酯化的製備，其製備的方法為將單烷基醚化之 calix[4]arenes **29-33** 溶於 pyridine 之中，然後在冰浴下緩緩加入 2 莫耳當量的 benzoyl chloride；此時反應溶液會由無色轉變成透明黃色，在冰浴下攪拌 25 分鐘後，反應溶液先經減壓濃縮後，再加入氯仿溶出產物，並以稀鹽酸移除殘餘的 pyridine，分離出有機溶液後，再以氯仿和甲醇做再結晶，即可得到白色

粉狀晶體的單烷基醚化之 calix[4]arenes 的對位單苯甲酸酯化之產物

51-55；如圖四十四所示。



圖四十四：單烷基醚化對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 合成

4-9-2 單烷基醚化對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的 ¹H-NMR 光譜分析

在觀察單乙基醚化單苯甲酸酯化產物 **51** 的 ¹H-NMR 光譜上，可看到原本苯環上之氫數，由 δ6.64-7.10 的 12 個氫，增加為在 δ 6.65-8.51 的 17 個氫；至於 calix[4]arene 的次甲基 (ArCH₂Ar) 之訊號，亦因產物對稱性沒有改變的關係，而觀察到四組雙峰訊號，其中化學位移分別為

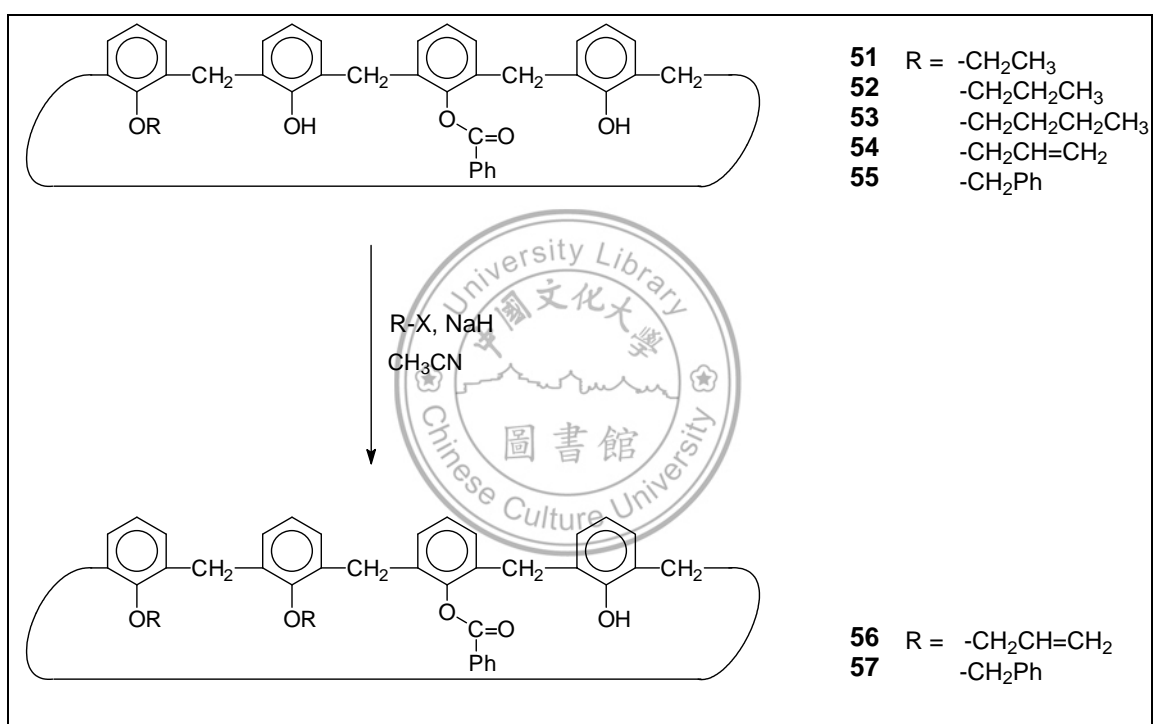
δ 3.52-3.56 與 δ 3.37-3.41 的雙峰訊號，係由原在 δ 3.46-3.50 重疊的雙峰訊號中分離出來的；由這些訊號可判定出此化合物應為 25-ethoxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**51**)。化合物 **52**、**53**、**54** 和 **55** 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜和前述的化合物 **51** 類似，差別僅在於醚基上氫訊號位置的不同，所以可用相同的方法判定，來證明這些化合物為單烷基醚化之 calix[4]arenes 的對位單苯甲酸酯化產物 25-propoxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**52**)，25-butoxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**53**)，25-allyloxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**54**)，和 25-benzyloxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**55**)。



4-10-1 雙烷基醚化單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的製備

當利用單烷基醚化單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes **51-55** 來進行第二烷基醚化反應時，理論上可能會得到 1,2-雙烷基醚化-3-苯甲酸酯化之 calix[4]arenes，以及過度醚化的 1,2,3-三烷基醚化-4-苯甲酸酯化的產物。為了避免過度醚化的結果，本論文係先將單烷基醚化對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes **51-55** 溶於 CH_3CN ，然後加入約 1.5 倍量的鹼和過量的鹵烷類，經加熱迴流 14-18 小時候，先利用減壓濃縮去除溶劑，然後再加

入氯仿溶出產物，並以稀鹽酸和純水洗滌，產物以氯仿和甲醇做再結晶，以結晶出第二烷基醚化的產物，理論上產物應為 1,2-雙烷基醚化-3-單苯甲酸酯化之 calix[4]arene，如圖四十五所示，而本論文現僅分離純化出 1,2-雙丙烯基醚化-3-單苯甲酸酯化產物 **56** 及 1,2-雙苯甲基醚化-3-單苯甲酸酯化產物 **57**。



圖四十五：雙烷基醚化對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的合成

由於，單乙基醚化對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arene **51** 在進行第二烷基醚化的反應時，其產物較不易利用再結晶法來進行分離與純化，故本

論文特針對化合物 **51** 在不同強度的鹼催化下，進行第二烷基醚化的反應測試，以尋找較好的反應條件，其結果如表表十一所示。

表十一:不同鹼類對 1-乙基醚化-3-苯甲酸酯化之化合物的影響

鹼 化合物	NaH	K ₂ CO ₃	KOH
51	1,2-鄰位:1,3-對位 1:1	1,3-對位	1,3-對位與 水解產物

由表十一可觀察到，如果採用強鹼 NaH 來進行第二醚化反應時，可發現其產物亦與單烷基醚化雙乙醯基酯化之 calix[4]arene 的結果一樣，具有苯甲酸酯轉移及未轉移的兩種產物；但如果以 K₂CO₃ 作為反應條件的鹼時，則產物全部都是經苯甲酸酯轉移後的 1,3-雙乙基醚化-2-苯甲酸酯化之 calix[4]arene；最後，如使用 KOH 為鹼時，除得到苯甲酸酯基轉移的 1,3-雙乙基醚化-2-苯甲酸酯化之 calix[4]arene 外，亦可觀察到醚化後再水解的 1,3-雙乙基醚化之 calix[4]arene。

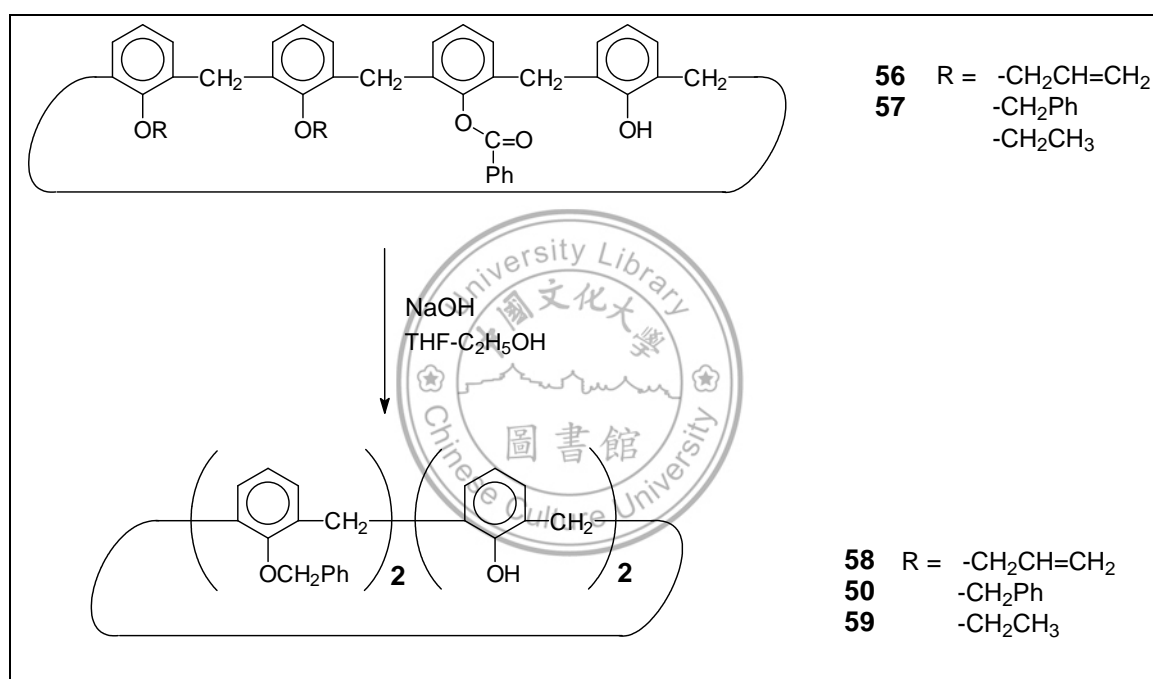
4-10-2 雙烷基醚化對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的 ¹H-NMR 光譜分析

在觀察雙苯甲基醚化單苯甲酸酯化產物 **57** 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜時，可觀察到calix[4]arene 之次甲基氫 (ArCH_2Ar) 的訊號，因產物變的完全不具有任何對稱性，因此使得原本具有 C_v 對稱而位於 δ 3.34-3.56與 δ 4.04-4.33 的四組 doublets，分裂成為明顯的八組doublets；而苯環上之氫數，由 δ 6.65-8.51 的17 個氫，增加為在 δ 6.61-8.56 的 22 個氫；再加上苯甲基醚取代之次甲基氫 (OCH_2Ph)，亦因不具對稱性的關係而分裂為位於 δ 4.94-5.97 的四組 doublets，由這些 $^1\text{H-NMR}$ 的訊號資訊可推測出此化合物應為 25,26-dibenzyloxy-27-benzoyloxy-28-hydroxylcalix-[4]arene (**57**)。而化合物 **56** 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜和前述的化合物 **57** 類似，差別僅在於醚基上氫訊號位置的不同，因此判定應為 25,26-diallyloxy-27-benzoyloxy-28-hydroxylcalix [4]arene (**56**)。

4-11-1 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arenes 的第二種合成及 $^1\text{H-NMR}$ 光譜分析

如將具有第二醚化之雙苯甲基醚化單苯甲酸酯化 calix[4]arene，在鹼中進行水解，理論上，水解後的產物應與 **4-8-1** 所製備出之化合物 **50** 完全相同。因此，本實驗室將化合物 **57** 溶於 THF 之中，然後加入 NaOH-EtOH 來進行水解反應，如圖四十六所示。

在經過鹼性水解反應後，反應物先以減壓濃縮去除溶劑，再加入氯仿以溶出產物，並利用稀鹽酸和純水洗滌；產物經丙酮和甲醇做再結晶，可得到透明針狀之雙苯甲基醚化之 calix[4]arene，產物經 $^1\text{H-NMR}$ 光譜鑑定後，可發現其光譜與化合物 **50** 的光譜完全相同，因此明確的證實此化合物亦為 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene。



圖四十六：雙烷基醚化對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的水解合成

4-11-2 1,2-雙乙基醚化之 calix[4]arenes 的合成及 $^1\text{H-NMR}$ 光譜分析

由於化合物 **51-53** 分別和乙基碘、丙基碘和丁基碘在 NaH 催化下進行第二醚化時，產物無法利用再結晶的方式進行有效的分離和純化。

雖然這些產物的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜過於雜亂，無法辨識，但在 TLC 片的鑑定下，仍可分辨出這些產物均含有兩種主要的產物。因此本論文便將第二醚化後之產物直接進行鹼性水解反應，希望能分離出 1,2-雙烷基醚化的水解產物。當化合物 **51** 在進行第二乙基醚化後，將所得之反應混合物直接進行鹼性水解；水解反應後，先以減壓濃縮去除溶劑，再以氯仿溶出產物並以稀鹽酸和純水洗滌；產物在經丙酮和甲醇做再結晶後，可得到淺黃色粉狀晶體。

將其晶體溶於 CDCl_3 ，並量測其 $^1\text{H-NMR}$ 光譜，在光譜中可發現，位於 δ 1.26-1.30 之乙基醚取代的甲基氫 (OCH_2CH_3) 訊號增加為六個氫，由此可證明此化合物確實已進行了第二醚化；而 calix[4]arene 之次甲基氫 (ArCH_2Ar) 訊號，在 δ 3.33-4.53 之間出現積分值為 1:1:2:3:1 五組 doublets；這訊號由八組 doublets 減少至五組 doublets，顯示出產物對稱性的提昇，再加上 δ 6.59-7.04 之苯環區域內的氫積分值具有 12 個氫，及在 δ 8.85 具有積分值為 2 個氫的 ArOH 單峰訊號，由這些資訊可證實此化合物應為苯甲酸酯基被水解後的 1,2-雙乙基醚化之 calix[4]arene **59**。