

第三章 Calixarenes 的合成

當研究 calixarenes 在主客化合物中的關係時，要先製備出很多種官能基化的 calixarenes，以方便研究主客化合物之穩定性、選擇性及催化性。而一般合成 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，但於反應中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雜因而造成產率過於偏低；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} 利用氫氧化鈉的催化，使用多種不同對位取代酚和甲醛水溶液進行反應，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 假設在相同的反應條件時，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 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，其聚合產物藉由質譜儀分析後亦可證實為環狀四合物。但由此兩種一步合成法所得到的對位取代之 calix[4]arenes 產率均過於偏低，且不易分離純化。

近幾年來，Gutsche³² 和其工作伙伴發現，若將已成環的 *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，其產率高達 80% 以上；但如果將鹼量大幅增加於此一聚合反應中，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)，產率可達到 70% 以上。

1989 年，Gutsche³³ 又提出另一種更簡單方便於合成 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene 的方法：首先將 *p*-*tert*-butylphenol 與 37% 的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，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，但改變其反應條件，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%。

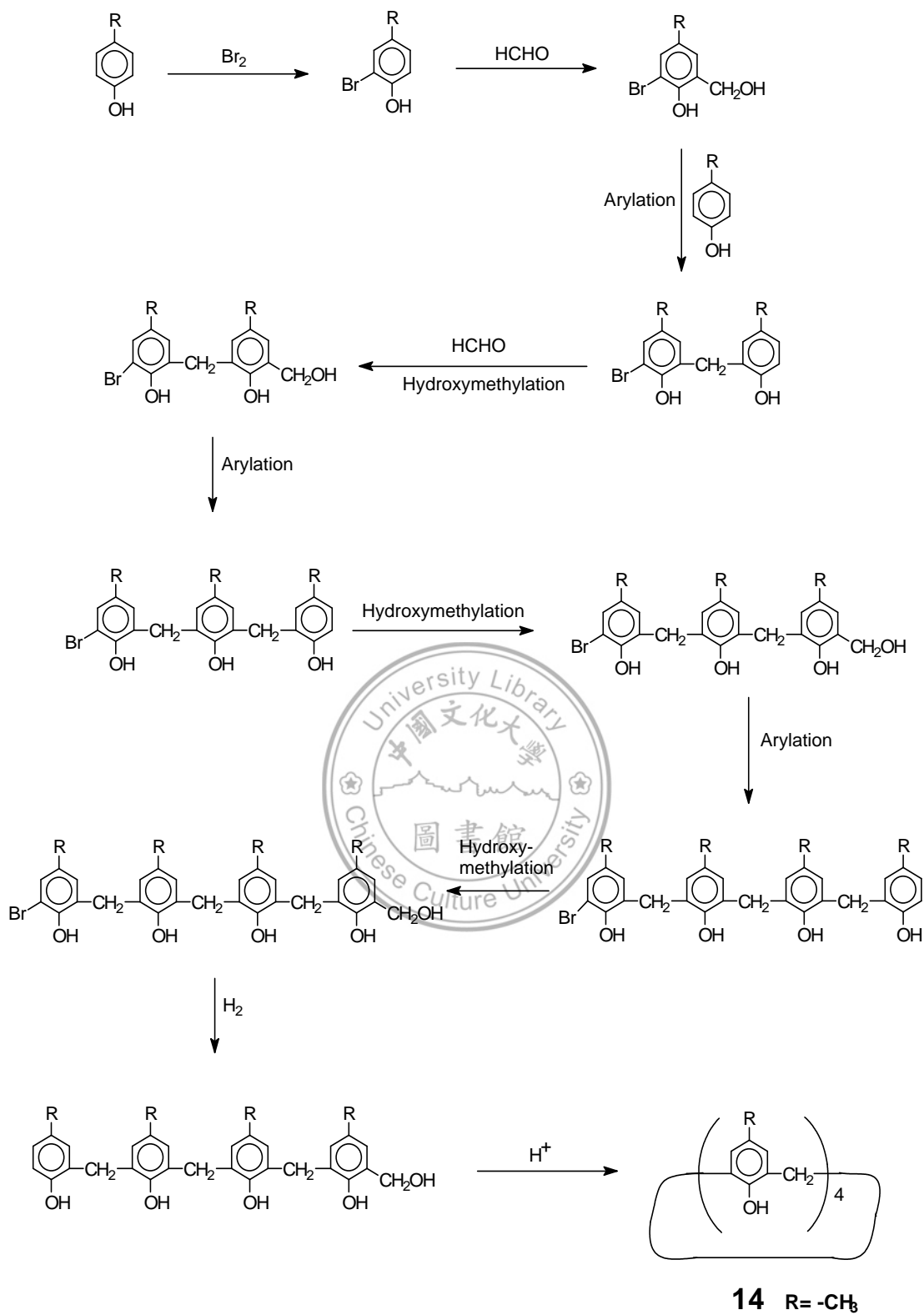
3-2 多步合成法

在 1956 年，Hayes 和 Hunter³⁶ 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)，所得的產物再利用酸催化與另一個對位甲

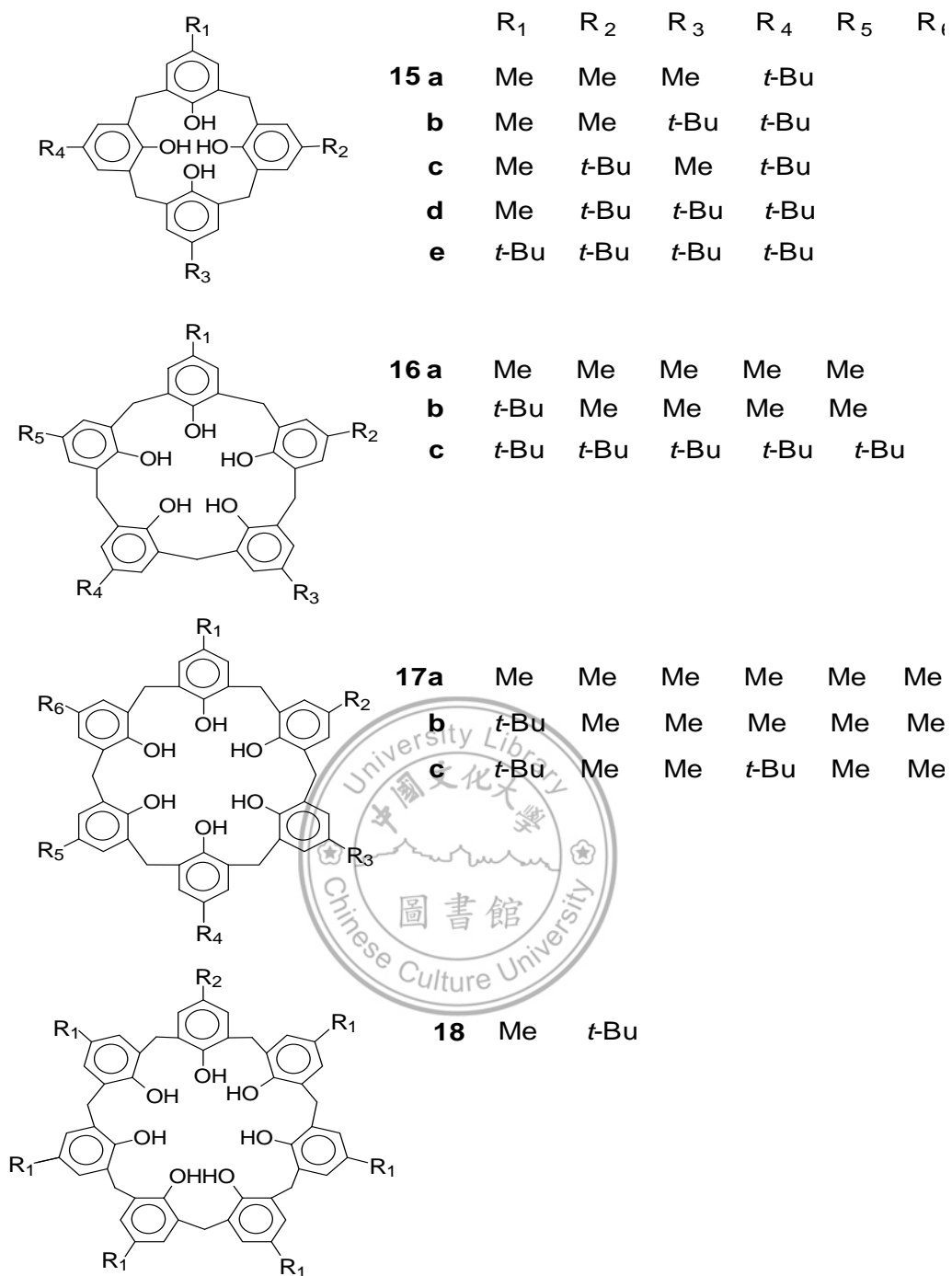
基酚進行芳香烴化 (arylation)，重覆羥甲基化和芳香烴化數次之後，將會得到兩端的鄰位取代，分別為溴基和羥甲基 (*o*-bromo-*o'*-hydroxymethyl) 之線性多分子團。若將線性四分子團 **13** 進行氫化脫溴 (debromination) 及環化反應 (cyclization)，則可得到 *p*-methylcalix[4]arene 的產物 **14**，其合成途徑如流程三所示。

1980年間，Kammerer³⁷重覆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**)，如圖十五所示。



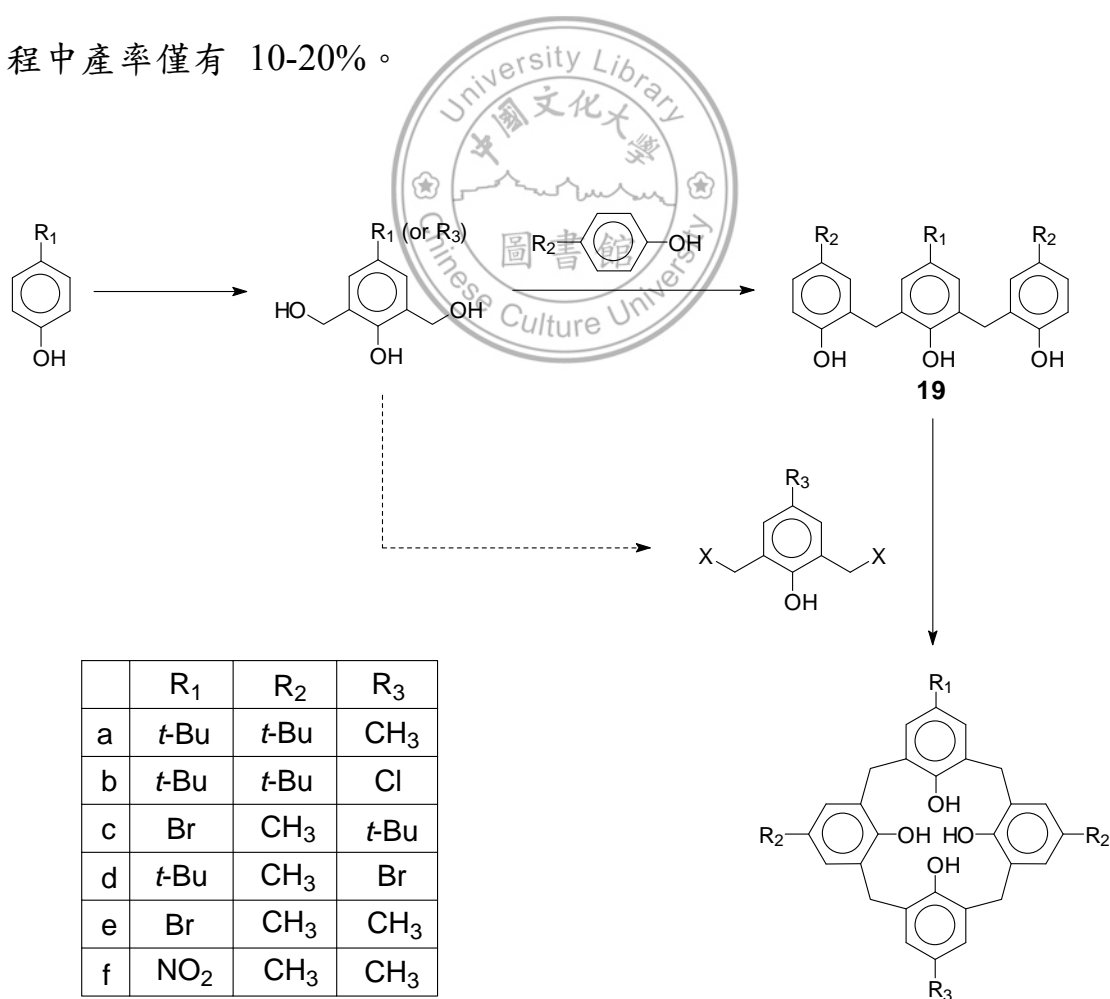


流程三：Hayes 和 Hunter 的多步合成法



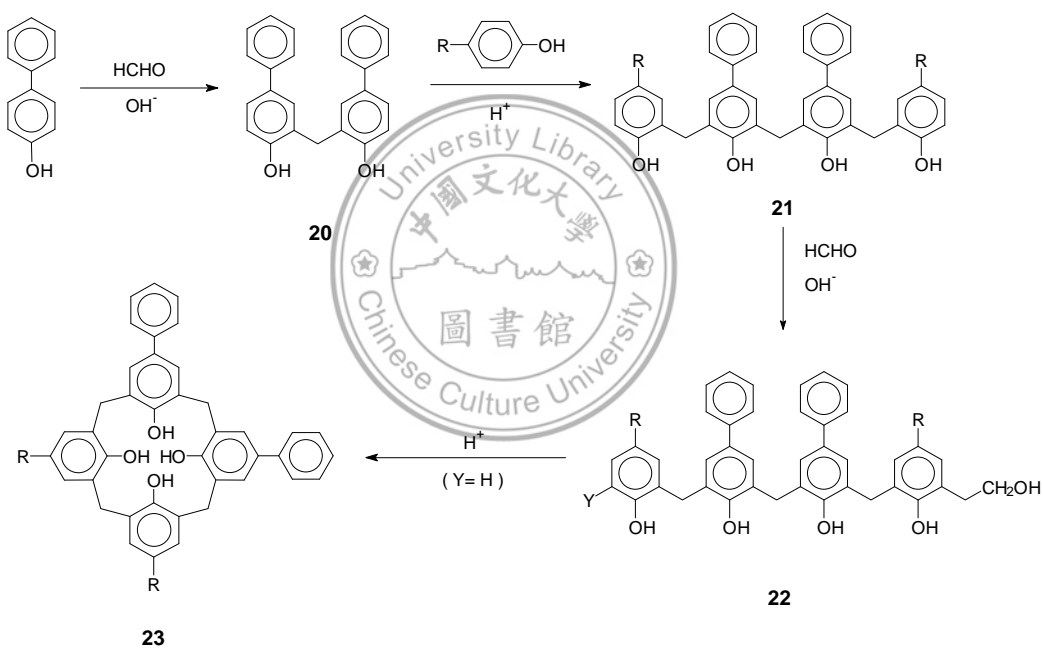
圖十五：Kammerer 利用 Hayes 和 Hunter 的多步合成法所合成之 calixarenes

由這些合成結果的顯示，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，而造成產物的產率偏低，因此 Bohmer、Chhim 和 Kammerer³⁸；Moshfegh 和 Hakimelahi³⁹；以及 No 和 Gutsche⁴⁰ 便針對多步合成法的缺點加以改進，而各自發展出一些步驟較少的 convergent 式之多步合成法。其中 Bohmer, Chhim 和 Kammerer 將 2,6-bishalomethylphenol 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，如流程四所示。這種方法的優點是反應步驟減少許多，而其缺點則是在成環的過程中產率僅有 10-20%。



流程四：Bohmer, Chhim 和 Kammerer 的多步合成法

而 No 和 Gutsche 則發展出一套四個步驟的合成法，首先將對苯二酚 (*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，並以酸催化進行環化反應，即可得到對位不同取代的 calix[4]arenes **23**，其反應途徑如流程五所示。



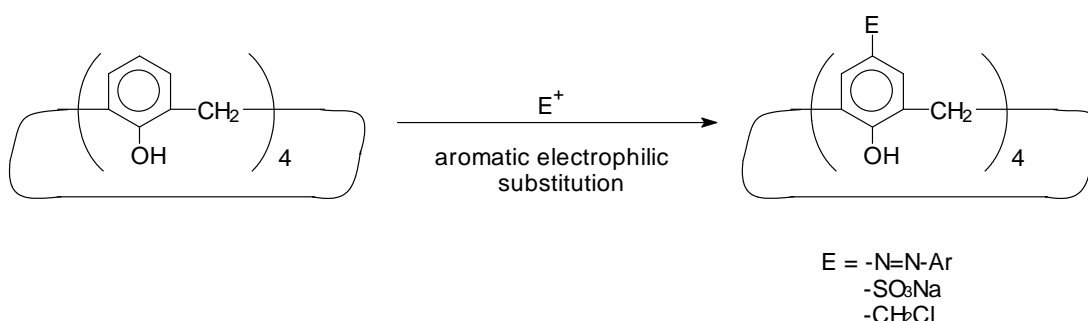
流程五：No 和 Gutsche 之多步合成法

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並將其缺點改進後，Gutsche^{11,41,42} 提出 calixarenes 的官能

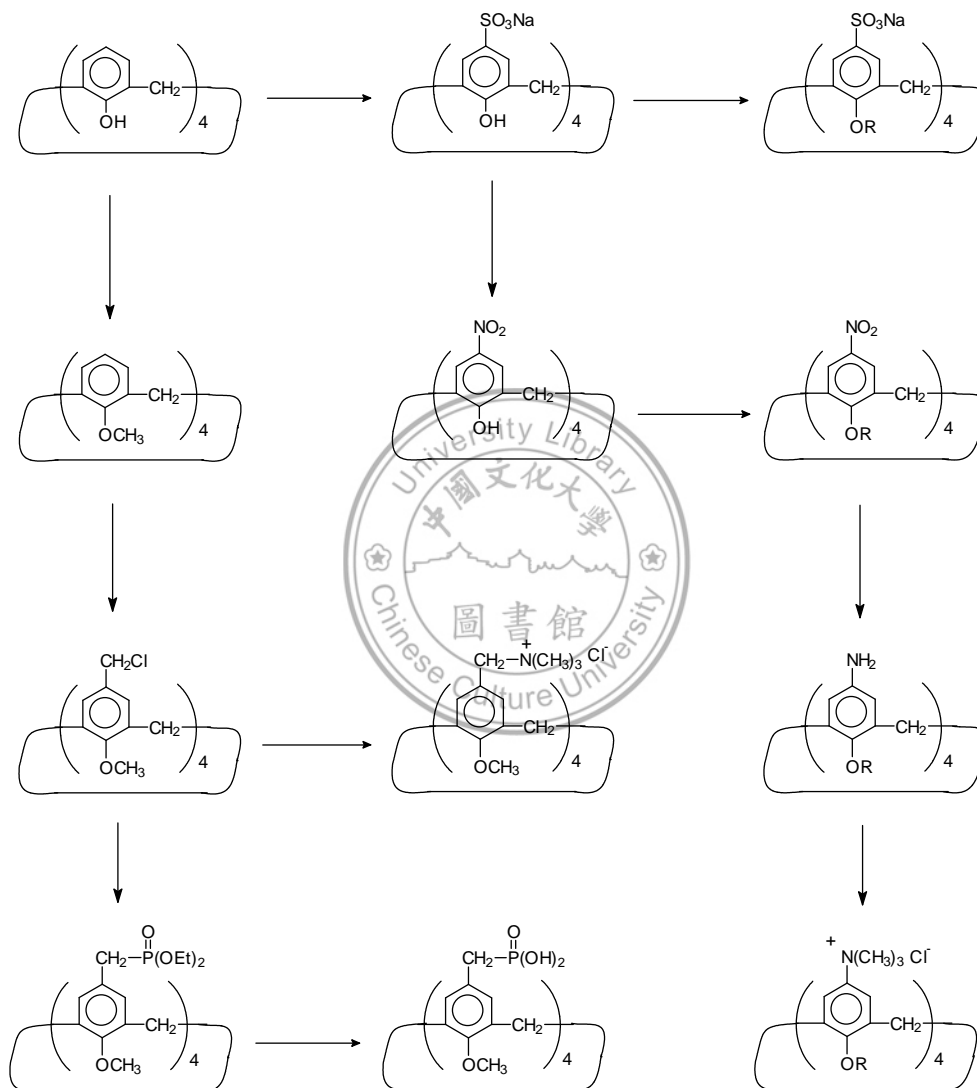
基化法。但在進行官能基化法時，必需要先行合成出對位無取代的 calixarenes，其製備的方法：先將 *p*-*tert*-butylphenol 和甲醛於不同的反應條件下，利用一步合成法來製備出 *p*-*tert*-butylcalixarenes，然後再以 AlCl₃ 進行去烷基反應 (de-alkylation)⁴³，即可得到對位無取代基的 calixarenes。

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。目前在 calixarenes 的上緣引入官能基的方法有三種：第一種方法是芳香族親電子的取代反應；根據文獻上的報導，已有 -SO₃Na，-N=N-Ar 及 -CH₂Cl 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，其合成途徑如流程六所示；



流程六：官能基化法中親電子取代反應

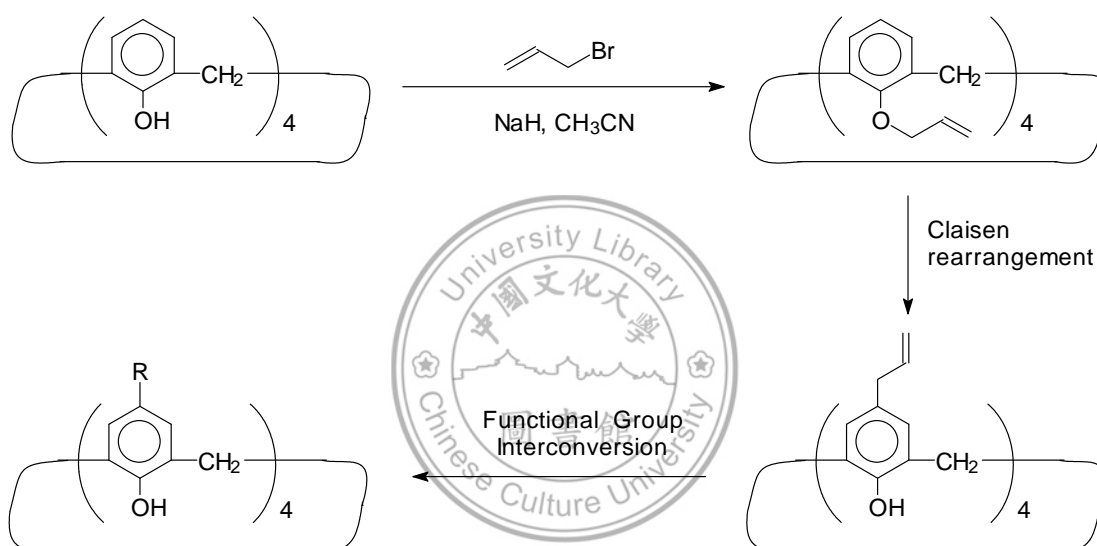
此外 Nomura²⁵ 亦提出利用偶氮偶合親電子取代反應，將 -N=N-Ar 導入對位無取代的 calix[4]arene 上緣，而得到對位偶氮取代的 calix[4]arene，如流程七所示。



流程七：Shinkai 等所提出之多官能基化法

第二種方法為 Claisen rearrangement 的重組反應：先對

calix[4]arenes 進行丙烯醚化反應，利用丙烯單醚化的反應物進行 Claisen 重排反應⁴⁴，即可得到 *p*-allylcalixarene，若再使用不同官能基將對位丙烯基進行轉化的反應，則可得到各種不同對位取代的 calixarenes，其反應如流程八所示。

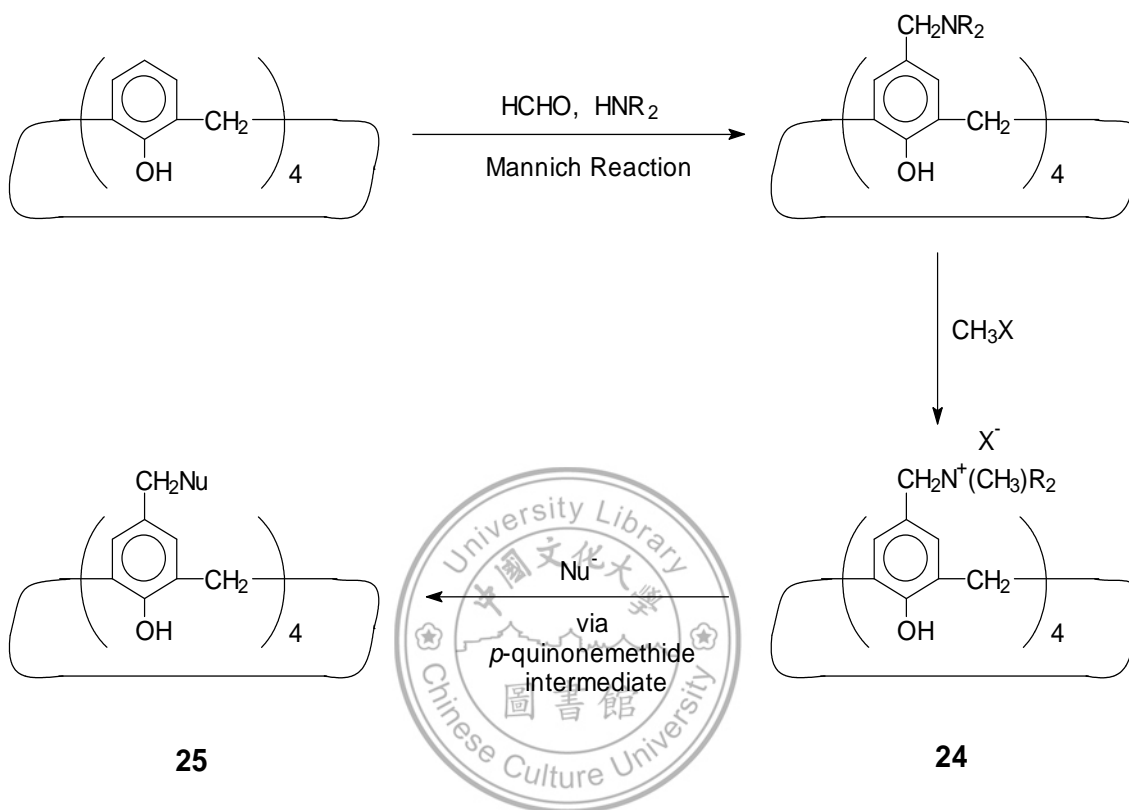


流程八: Gutsche 和其工作伙伴所提出之官能基化法之一

(Claisen rearrangement)

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；如果對此化合物進行完全的甲基化，

且利用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，如流程九所示。



流程九：Gutsche 和其工作伙伴所提出之官能基化法之二
(Mannich addition)

在 1986 年，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，不過因 calix[4]quinone 的溶解度問題，限制了對 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；並且進一步的使用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。

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，另一種方法則是苯酚羥基的酯化反應。其中醚類衍生物為研究最徹底的類別，其中下緣四取代之醚類衍生物最先被合成出來，稍後 Reinhoudt 也發表了 1,3-雙烷基醚類衍生物的一步合成法；但單烷基醚類及三烷基醚類，則必須以多步合成法合成出來。雖然，之後發現在使用 NaOCH₃ 當作鹼時，可以一步製備出單烷基醚化之 calix[4]arene，可是 1,2-雙烷基醚化之衍生物，卻仍只可在使用活性較大之溴化丙烯及苯甲基溴時，以少量副產物的形式中得到。

本論文研究之主要目的，係以單烷基醚化單酯化的 calix[4]arenes 作為起始物，來進行下緣的第二醚化的研究，以期望得到各種雙烷基醚化單酯化之 calix[4]arene 衍生物；而這些 1,2-雙烷基醚化-3-單酯化之 calix[4]arenes，在酯基完全水解後，應可得到在文獻中未曾被報導過的 1,2-鄰位雙烷基醚化 calix[4]arenes，而這一既是完成了一系列烷基醚化 calixarenes 的合成研究。