

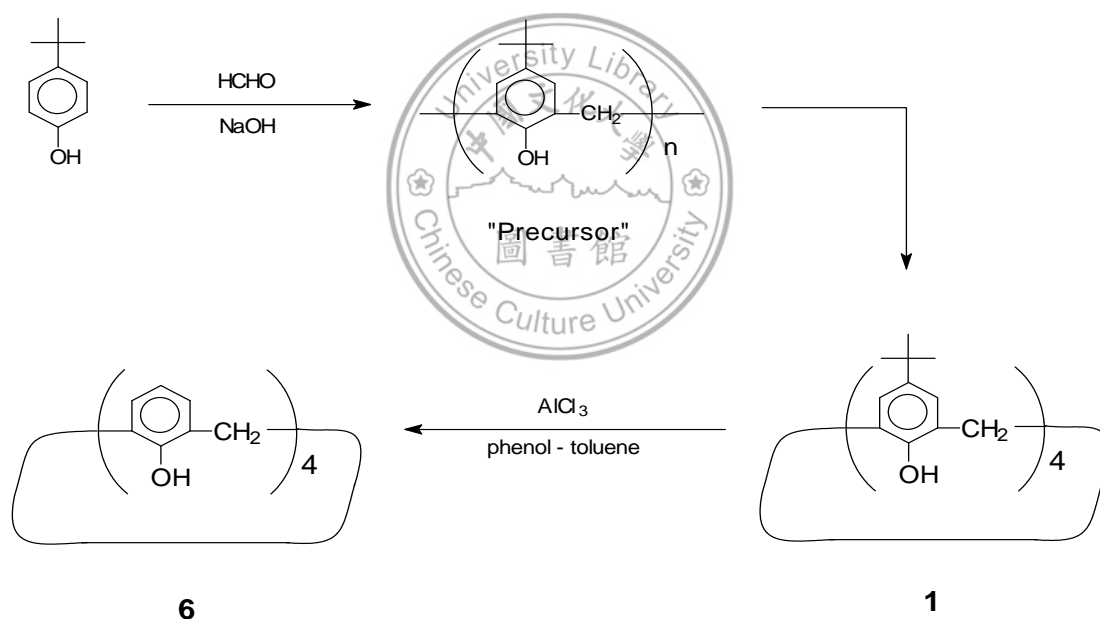
第四章 苯甲酸酯化單烷基醚化 Calix[4]arenes 的合成研究

本論文研究之主要目的為合成出一系列 1,2-雙烷基醚化之 calix[4]arenes，而本論文合成的步驟，係以對單烷基醚化單苯甲酸酯化的 calix[4]arenes 進行苯酚羥基的第二醚化，然後再經由苯甲酸酯基的完全水解，而得鄰位雙烷基的 calix[4]arenes。

4-1 Calix[4]arene 的製備

實驗上對位無取代之 calix[4]arene (6) 的標準合成法，是一個三步驟的合成法，首先將 *p*-*tert*-butylphenol 與 37% 的甲醛水溶液在定量的氫氧化鈉催化下，以油浴加熱四小時，便可得到聚合過後的黃綠色固態前驅物 26；而此前驅物必須先磨碎並在室溫下充分乾燥後，再置於適量的二苯醚 (diphenyl ether) 中加熱迴流，以得到產率約 40-50% 之 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (1)；而 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (1) 對位上之三級丁基，可利用三氯化鋁 (AlCl₃) 進行 Friedel-Crafts 的逆向反應來移除，以得到產率約 65-75% 之對位無取代的 calix[4]arene (6)，如流程十所示。此一標準合成法，有三大特點：第一，在進行反應時，每個反應步驟的使用量均可在數十公克左右；第

二，每個步驟反應時間均可在四小時內完成；第三，步驟二之產物的產率和純度均甚高，因此，其中間產物 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (1) 可不必經由甲苯做再結晶，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：1kg，US \$ 18.6) 轉換成二十多公克較高價位的 calix[4]arene (Acros 價格：1g，US \$ 59.6)。

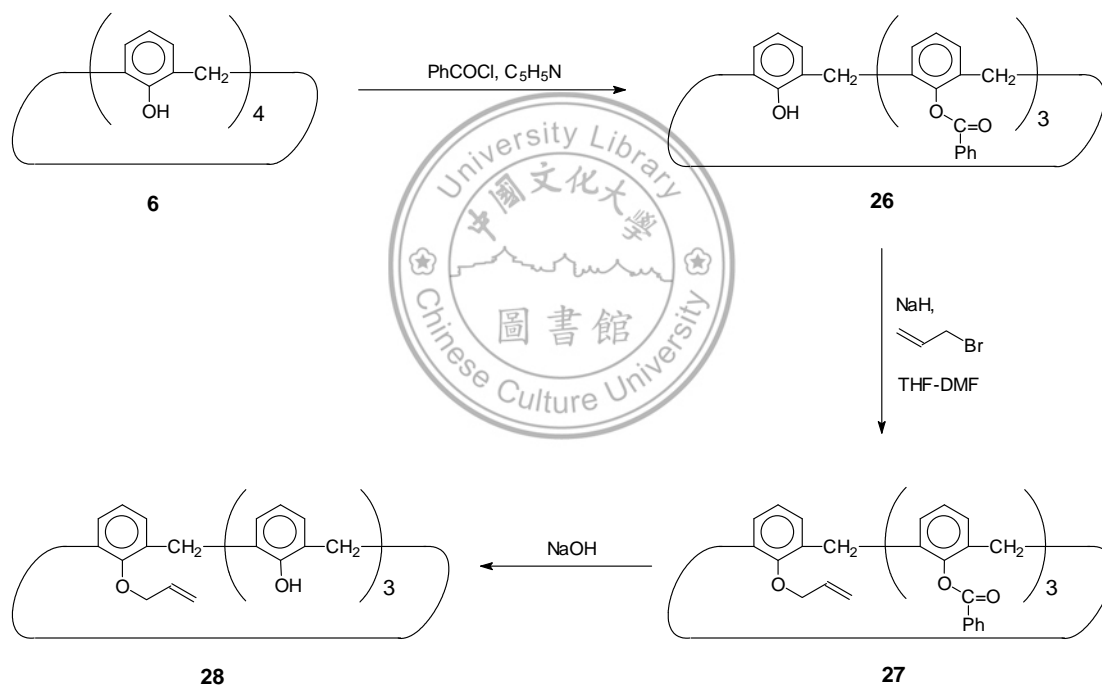


流程十：Calix[4]arene 的合成

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 是第一個利用保護基的方法，合成出單丙烯基醚化之 calix[4]arene，而其合成的途徑如流程十

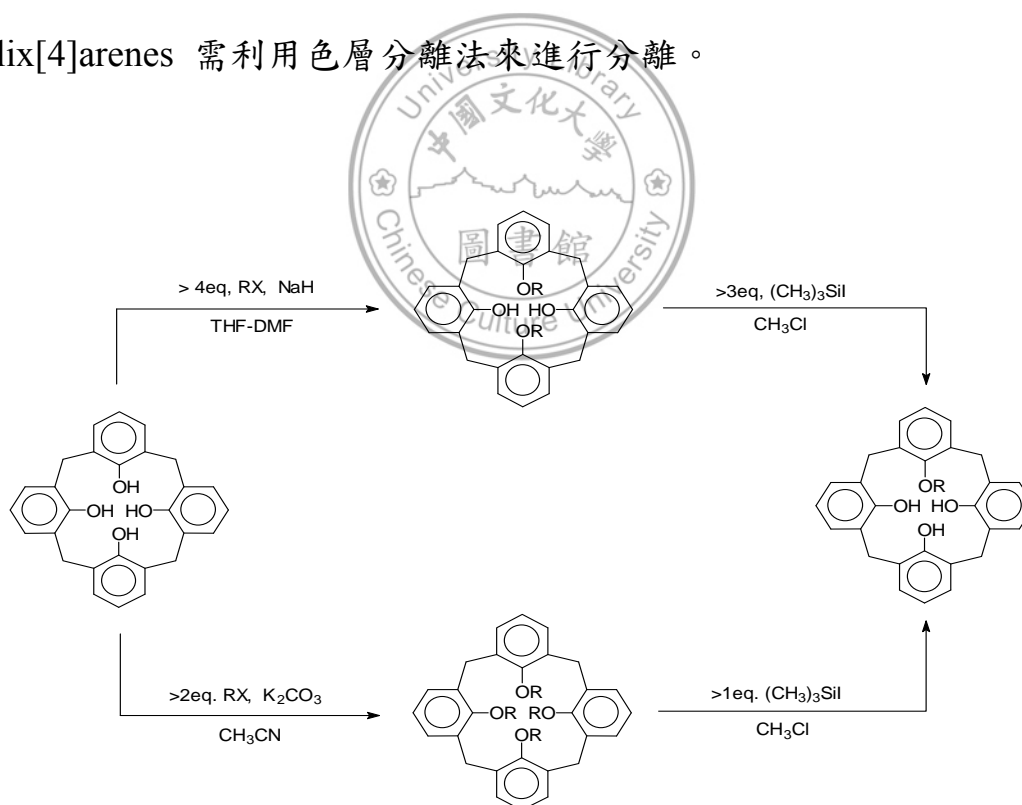
一所示；首先將 calix[4]arene (6) 在冰浴中與過量的 benzoyl chloride 反應，以得到三個苯甲酸酯化之 tribenzoyloxycalix[4]arene (26)；化合物 26 可在強鹼中與 allyl bromide 反應，而得到 monoallyloxy-tribenzoyloxycalix[4]arene (27)，最後將化合物 27 於鹼中進行苯甲酸酯的完全水解，便可得到 monoallyloxycalix[4]arene (28)，其總產率約在 20-25% 左右。



流程十一：Monoallyloxycalix[4]arene 之合成

而 Ungaro⁴⁸ 與其工作小組，則發表利用一種選擇性切除烷基醚化的方法來合成單烷基醚化 calix[4]arenes，其合成途徑如流程十二所示：先將 calix[4]arene (6) 轉換成容易製備的 1,3-雙烷基醚化或是四

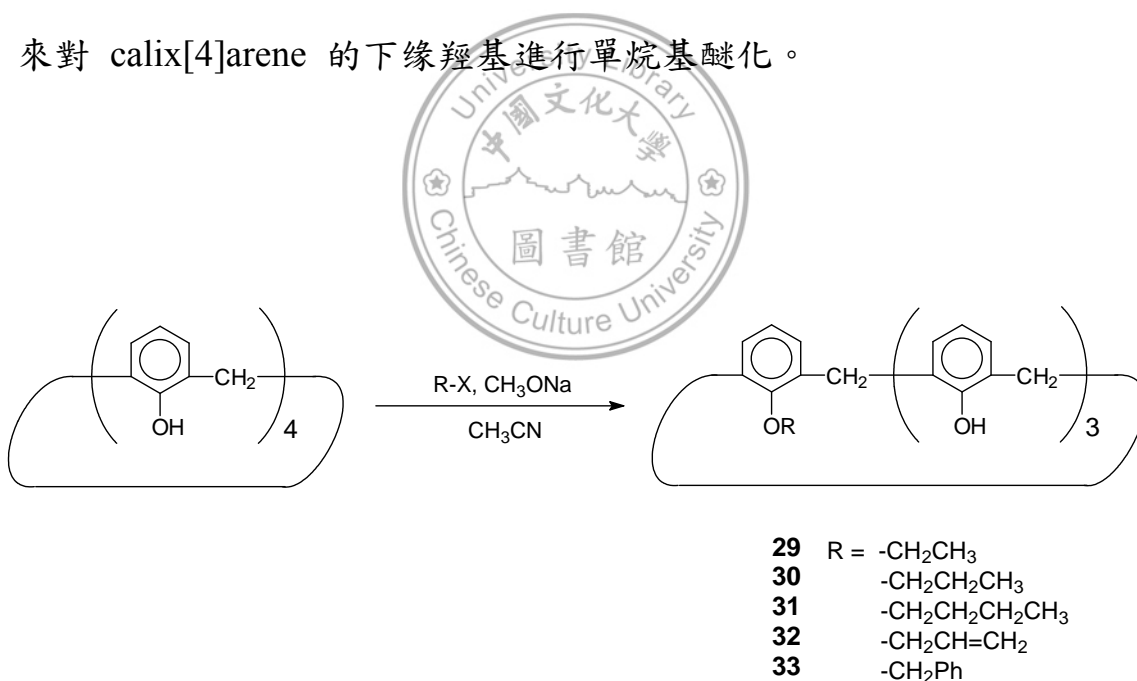
烷基醚化之 calix[4]arenes，然後使用定量的 iodotrimethylsilane 來移除定量的烷基醚取代基，以得到單烷基醚化之 calix[4]arenes。除此兩種多步驟合成法外，Ungaro 和 Reinhoudt⁴⁹ 更提出針對 calix[4]arene 的第一解離常數 Ka_1 與第二解離常數 Ka_2 之差距的特性，利用 K_2CO_3 或 C_5F_5 這兩種弱鹼，來移去苯酚中的單一羥基，然後將單離子化之 calix[4]arene 在 CH_3CN 或 DMF 下和鹵烷類進行反應，合成出單烷基醚化 calix[4]arenes；但此一方法的選擇性並不好，通常會生成多種副產物，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 需利用色層分離法來進行分離。



流程十二：單烷基醚化 calix[4]arenes 的合成之一

4-3 單烷基醚化 calix[4]arenes 的製備

本實驗室在先前研究一系列丙烯基醚化的 calix[4]arenes 時發現，在實驗中如使用特定量之 NaOCH_3 時，可直接製備出單丙烯基醚化 calixarene 的產物，其產率約為 60-70%，如流程十三所示。此反應條件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，故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)、溴化丙烯 (allyl bromide) 和溴化甲苯 (benzyl bromide) 來對 calix[4]arene 的下緣羥基進行單烷基醚化。



流程十三：單烷基醚化 calix[4]arenes 的合成之二

在找尋製備單烷基醚化 calix[4]arenes 的最佳反應條件中，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，經常會有一些未反應之 calix[4]arene，以及少量過度醚化之 1,3-雙烷基醚化 calix[4]arenes，而且在進行溴化甲苯之單醚化反應中，亦可以分離出非常少量的 1,2-雙苯甲基醚化之 calix[4]arene。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，其反應條件將控制在產物中只含有未反應之 calix[4]arene 以及單烷基醚化 calix[4]arenes。而這種單烷基醚化反應之最佳的條件，為使用 1.7-1.9 莫耳當量之 NaOCH₃ 及多量鹵烷類在 CH₃CN 中迴流 18-24 小時，而目前已可將產物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 在進行再結晶時，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。在嘗試改變再結晶的溶劑時，發現丙酮與甲醇可有效的分離出數種單烷基醚化 calix[4]arenes；目前利用再結晶法，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**，但是對於單丙烯基醚化之 calix[4]arene **32** 及單苯甲基醚化之 calix[4]arene **33** 的產物，因為兩者在丙酮中的溶解度不佳，因此目前仍是以 CHCl₃ 與 CH₃OH 的再結晶方式來進行分離和純化。

4-4 單烷基醚化 calix[4]arenes 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜分析

calix[4]arene (6) 中，分子內因為有對稱面的關係，所以在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜上，於 $\delta 10.19$ 僅有一苯酚之羥基 (ArOH) 的單峰，以及在 $\delta 7.04-7.05$ 和 $\delta 6.71-6.74$ 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。而在文獻中報導，單丙烷基醚化 calix[4]arene 的羥基氫，在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中會以積分值比為 1:2 的方式於 $\delta 9.71$ 與 $\delta 9.32$ 出現兩個單峰訊號，這是因為苯酚羥基被單烷基醚化後，破壞了原本的對稱性，而形成兩種處在不同磁場環境的結果；至於 calix[4]arene 中之次甲基氫 (ArCH_2Ar) 亦會因對稱性的關係，在 $\delta 3.3-3.5$ 與 $\delta 4.1-4.4$ 之間產生四組積分值比為 1:1:1:1 的 doublets，但由於在 $\delta 3.3-3.5$ 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。

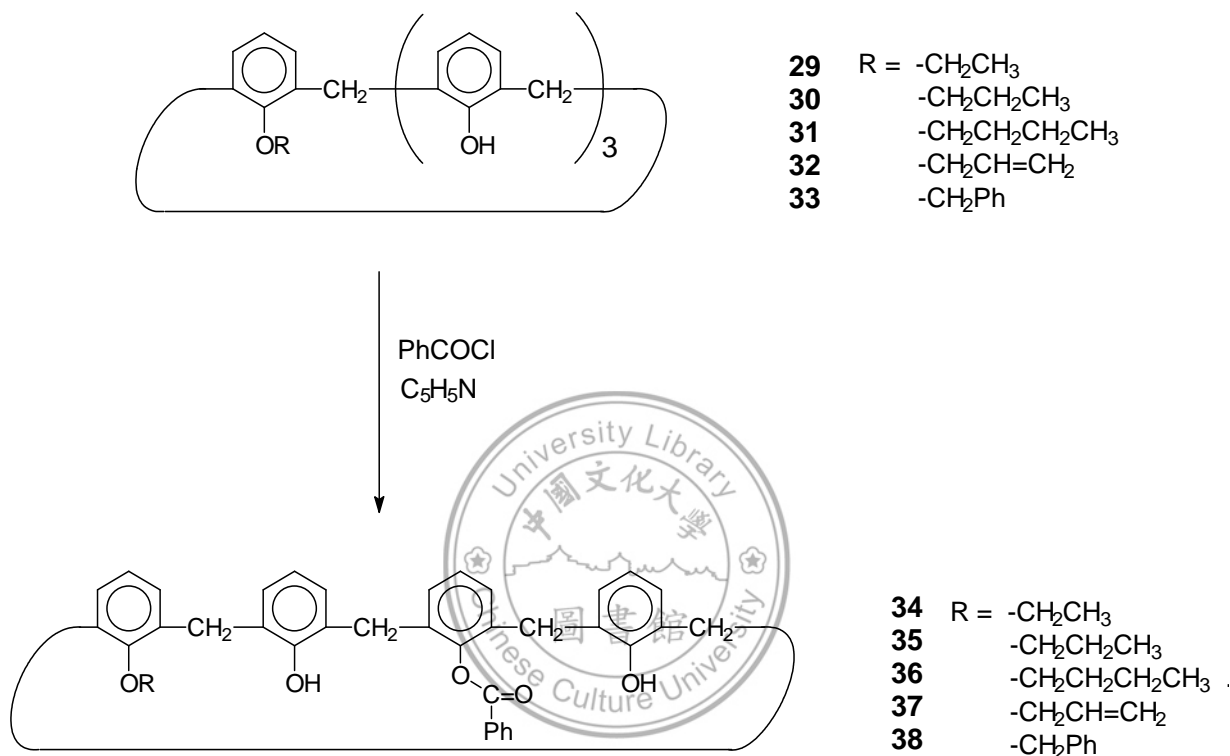
在檢視單烷基醚化之 calix[4]arenes 的結構時，可以發現這些化合物均屬於相同的對稱點群 (C_v)，因此這些單烷基醚化之 calix[4]arenes 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜，應與已知之 monoallyloxycalix[4]-arene 的光譜相似。亦即在 $\delta 9.3-9.7$ 有積分值為 1:2 的 ArOH 的訊號，以及在 $\delta 3.3-3.5$ 與 $\delta 4.1-4.4$ 間可看見三組 doublets，而這兩種特徵便是用來判定單烷基醚化 calix[4]arenes 的方法。至於其下緣

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**，在 $\delta 4.21-4.48$ (q, 2H) 及 $\delta 1.75-1.85$ (t, 3H) 顯現出乙基醚訊號；相同的，其他單烷基醚化 calix[4]arenes (**30**、**31**、**32** 及 **33**) 亦可由相同方法加以判斷，如 $\delta 4.10-4.14$ (t, 2H), 2.14-2.26 (m, 2H), 1.26-1.31 (t, 3H) 為丙基； $\delta 4.13-4.18$ (t, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.10-1.15 (t, 3H) 為丁基； $\delta 6.35-6.48$ (m, 1H), 5.64-5.69 (d, 1H), 5.50-5.53 (d, 1H), 4.66-4.48 (d, 2H) 為丙烯基；而 $\delta 5.18$ (s, 2H), 6.62-7.74 (m, 5H) 則是苯甲基的訊號。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。

4-5 單烷基醚化單苯甲酸酯化 calix[4]arenes 的製備

當單烷基醚化之 calix[4]arenes (**29-33**) 進行苯甲酸酯化反應時，須先將化合物溶於 pyridine 之中，然後在冰浴下緩緩加入 2 莫耳當量的 benzoyl chloride，此時反應溶液由無色轉變成透明黃色；在冰浴下攪拌 25 分鐘後，其溶液先經減壓濃縮，再加入氯仿以溶出產物，並以稀鹽酸移除存餘的 pyridine；有機溶液依序以稀鹽酸、飽和碳酸

氫鈉水溶液及去離子水洗滌；分離出有機溶液後，經減壓濃縮後，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對位單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的產物 (34-38)，如流程十四所示：



流程十四：單烷基醚化calix[4]arenes 的單苯甲酸酯化合成

4-6 單烷基醚化單苯甲酸酯化 calix[4]arenes 的 ¹H-NMR

光譜分析

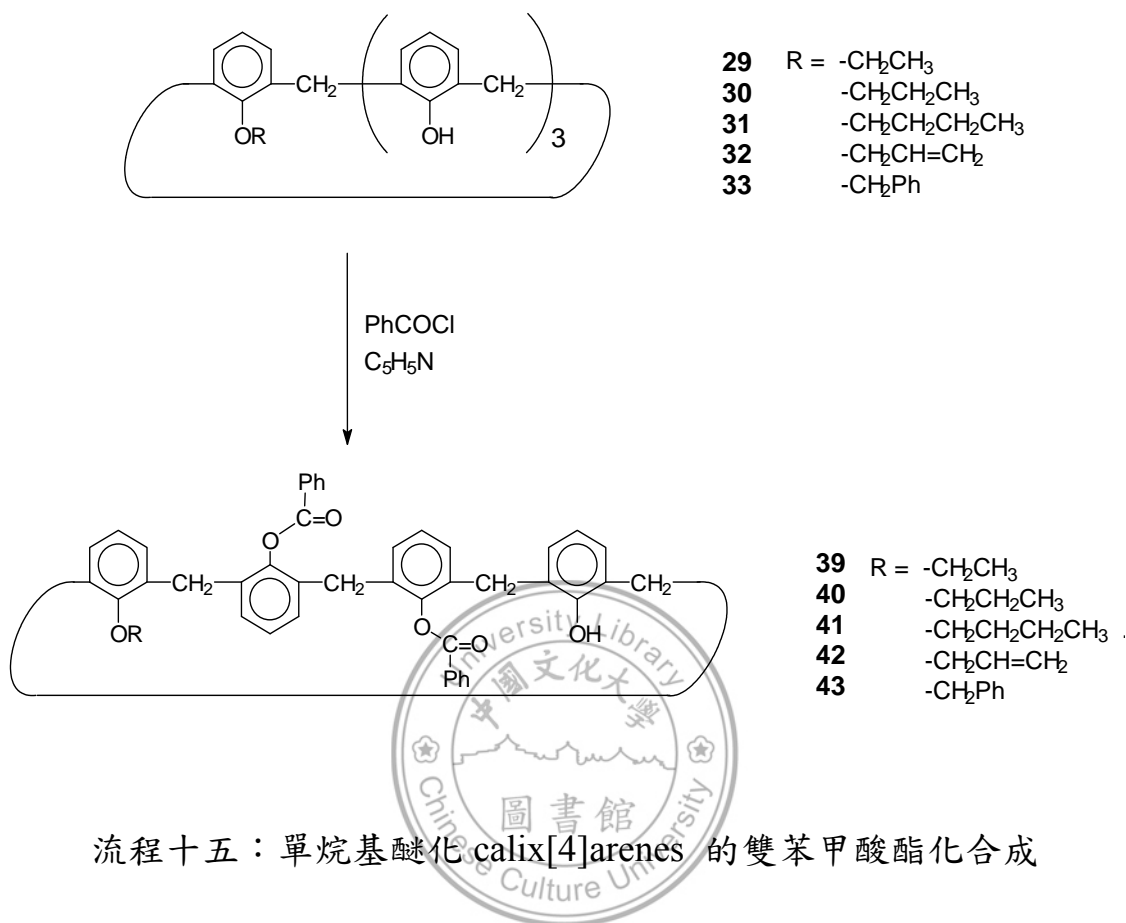
在觀察單乙基醚化單苯甲酸酯化產物 **34** 的 ¹H-NMR 光譜上，可看到原本苯環上之氫數，由 δ6.64-7.10 的12 個氫，增加為在

δ 6.65-8.51 的17 個氫；至於 calix[4]arene 的次甲基 (ArCH₂Ar) 之訊號，由於酯化產物依然有對稱面 C_v，所以酯化產物的光譜訊號會類似於起始物的四組雙峰訊號；由這些訊號可判定出此化合物為對位的單苯甲酸酯化之產物 25-ethoxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (34)。化合物35、36、37 和 38 的 ¹H-NMR 光譜和前述的化合物 34 相似，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，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(35)；25-butoxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (36)，25-allyloxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (37)，及25-benzyloxy-27-benzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene (38)。

4-7 單烷基醚化雙苯甲酸酯化 calix[4]arenes 的製備

如果單烷基醚化之 calix[4]arenes (29-33) 溶於 pyridine 後，在冰浴下緩緩加入過量約十倍的 benzoyl chloride 來進行酯化反應時，反應溶液的顏色亦會從無色轉變為乳白色。如果此反應於冰浴下攪拌2小時，然後依4-6單苯甲酸酯化的處理方式處置，經氯仿和甲醇做再結晶後，可得到粉狀或針狀晶體的單烷基醚化雙苯甲酸酯化之

calix[4]arenes 的產物，如流程十五所示：



流程十五：單烷基醚化 calix[4]arenes 的雙苯甲酸酯化合成

4-8 單烷基醚化雙苯甲酸酯化 calix[4]arenes 的 ¹H-NMR

光譜分析

在觀察單丙基醚化雙苯甲酸酯化產物 **40** 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δ6.0-8.1的22個氫；至於 calix[4]arene 的亞甲基 (ArCH₂Ar) 之訊號，由於雙酯化的產物其對稱面被破壞，使其亞甲基原有的四組雙峰訊號轉變得更複雜，再加上烷基的訊號(-OCH₂CH₂CH₃)亦因為對稱性的消失產生

分裂，這些複雜訊號均以重疊的方式顯現在 δ 3.72-4.14 之間，但由於積分值的增加、及對稱性的消失可判定出此化合物為雙苯甲酸酯化之產物 25,26-dibenzoyloxy-27-propoxy-28-dihydroxycalix[4]arene (**40**)。化合物**39**、**41**、**42** 和 **43** 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜和前述的化合物 **40** 相似，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，證明這些化合物為單烷基醚化之 calix[4]arenes 的雙苯甲酸酯化產物 25,26-dibenzoyloxy-27-ethoxy-28-dihydroxycalix[4]arene (**39**)，25,26-dibenzoyloxy-27-propoxy-28-dihydroxycalix[4]arene (**40**)，25,26-dibenzoyloxy-27-butoxy-28-dihydroxycalix[4]arene (**41**)，25,26-dibenzoyloxy-27-allyloxy-28-dihydroxycalix[4]arene (**42**)，25,26-dibenzoyloxy-27-benzyloxy-28-dihydroxycalix[4]arene (**43**)。