

行政院國家科學委員會專題研究計劃成果報告

計劃名稱：合成 *exo-calix[4]arenes* 的研究

計劃編號：NSC 89-2113-M-034-001

執行期限：88年8月1日至89年7月31日

主持人：林立錦

執行機構：中國文化大學 化學系

一. 中文摘要

本計劃的主要目標是在延續以往國科會研究之成果，來合成出對位含有羥基 (hydroxy) 之酚-甲醛環狀聚合物 (calixarenes) 以供酵素模擬研究之用。合成的方式則以利用二氧化氮來氧化苯甲酸酯化之 calix[4]arene 為基礎，而將羥基引進 calix[4]arene 的對位上以獲得 *exo-calix[4]arenes* 的產物。

Abstract:

The main goal of this proposal is to synthesize calix[4]arenes with hydroxy moieties on their *para*-position. The guest molecule binding properties of *exo-calix[4]arenes* which contained *para*-hydroxy groups may behave very different from their calix[4]arenes counterpart. The studies of the binding difference between calix[4]arenes and *exo-calix[4]arenes* may then lead to a new research area on the calixarenes chemistry in the field of enzyme mimic.

二. 緣由與目的

酚-甲醛環狀聚合物 (Calixarenes)¹ 因含有分子內中空，故可以用於酵素模擬的研究，但實際上，這一方面的研究卻因為合成上的問題，無法有系統的合成出具有催化功能官能基的 calixarenes，而使得整個酵素模擬的研究無法得到更進一步的結果。因此，這一個計劃的主要目標便是在延續以往國科會研究之成果，進一步的發展出一種新的合成途徑以引進新類型的 calixarenes 以供酵素模擬研究之用。

由於苯酚羥基之推電子特性，而使得苯酚之間位 (*meta*-position) 不易進行各式的苯環親電子取代反應，因此，本計劃中含有上緣羥基之 *exo-calix[4]arenes* 的合成，便無法以一步合成法的方式，對特定之對位取代酚進行環化反應，而合成出 *exo-calixarenes*。而在文獻上有關於 *exo-calixarenes* 的合成，² 亦僅有一篇引用多步驟低產率之合成的報導。

本實驗室在國科會補助的研究中發現，如果利用 chlorine dioxide (ClO₂) 的水溶液，可將 calix[4]arene benzoates 氧化成 calix[4]quinone benzoates，³ 而

這些 calix[4]quinones 上下緣的酮基 (carbonyl groups) 可在利用乙二醇進行縮酮保護時分別出, 亦即在進行縮酮反應時, 僅有上緣之酮基會被保護,⁴ 至於下緣之酮基則可能因為立體障礙的效應而保有 C=O 的原始形態。如能對這些下緣的酮基進行親核基的加成, 然後再水解並還原上緣之酮基, 最後在酸催化下脫水, 應可合成出一系列下緣取代之 *exo*-calix[4]arenes。在這個方法中, 如能以 Wolff-Kishner 的方式來還原下緣之酮基, 則理論上可合成出僅含有上緣羥基之 *exo*-calix[4]arenes。這一類 *exo*-calix[4]arenes 因其羥基位於上緣, 此和一般羥基位於下緣的 calix[4]arenes 有所不同, 因此合成出這類新的 *exo*-calix[4]arenes 不但可供進行酵素模擬之研究, 並可研究 *exo*-calix[4]arenes 和一般 calix[4]arenes 在組態上, 因羥基位置的不同而可能造成之差異, 而利用理論計算來研究此一組態的差異亦為本計劃之一個重點, 亦即是利用實際合成出之產物, 來檢驗與分子計算出的結果, 並找尋兩者中間的關聯性。

三. 結果與討論

本實驗室在多年國科會的補助下研究各種 calix[4]arenes 的合成, 本實驗室不但在對於 calix[4]arenes 的下緣進行官能基化已有完整之研究和成果,⁵ 並且借由文獻上之報導⁶ 發展出一種將氧原子引進至 calix[4]arenes 上緣的方式。本實驗室發現 calix[4]arene 的下緣羥基可在不同的反應條件下, 和苯甲酸醯氯 (benzoyl chloride) 進行不同程

度的酯化反應^{5b}; 而這些未完全酯化後的 calix[4]arenes 中, 尚存有未酯化之自由的苯酚羥基, 這些苯酚羥基可在二氧化氯的水溶液中氧化成 quinones 的結構而形成所謂的 calix[4]quinones, 此亦為另一類型的 calixarenes 衍生物。

如果將 calix[4]quinones 上下緣的酮基均還原成羥基, 亦即是合成本實驗室多年前之國科會計劃的原始目標, 合成含有對位羥基之 calix[4]arenes 的研究。但在正式進行合成時, 本實驗室卻發現無法以原計劃中所提出之簡單的還原及水解來合成出含有對位羥基之 calix[4]arenes, 亦即是新的合成途徑必須要發展出來才有機會製備出含有對位羥基之 calix[4]arenes。

在繼續研究含有對位羥基之 calix[4]arenes 的合成中發現, 如果將 calix[4]quinones 和乙二醇在利用酸催化進行縮酮的反應時, 此一縮酮反應僅會進行部份的保護, 亦即是僅生成 calix[4]quinones 的上緣之酮基被保護, 而下緣之酮基保有 C=O 的原始形態的產物。本實驗室認為如對這些僅上緣之酮基被保護的 calix[4]quinones, 進行下緣酮基的親核性加成反應, 然後再進行水解及還原, 則應可合成出僅上緣含有羥基的 *exo*-calix[4]arenes 之衍生物。相同的, 如對此一下緣依然保有 C=O 官能基的 calix[4]quinones, 進行 Wolff-Kishner Reaction 以還原下緣的酮基, 之後, 如再進行水解及還原, 應可得到僅上緣含有羥基的 *exo*-calix[4]arenes。這些化合物的合成便是本計劃初期的目標。

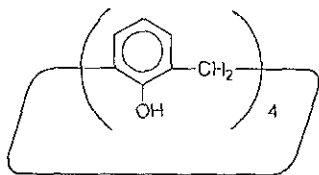
但當這些僅上緣之酮基被保護的 calix[4]quinones 進行 Wolff-Kishner 的反應以還原下緣的酮基時, 本實驗室卻發現下緣酮基僅被部份還原而形成羥基的 calix[4]arenes 之衍生物。而此一 Wolff-Kishner 的還原反應似乎對於所有之 calix[4]quinones 均有相同的結果。如利用此一特性, 則可將部份苯甲基化之 calix[4]quinones 在一步反應中, 而直接得到上緣含有羥基的 calix[4]arenes。這一個發現將這些化合物的合成步驟由原來之六步驟簡化為單一步驟的合成。

四. 計劃結果自評

此一計劃由於數個未曾預期中之困難, 致使 *exo*-calix[4]arenes 的產物無法於計劃結束後順利合成出。但在合成過程中, 本實驗室意外發現當僅上緣酮基被保護之 calix[4]quinones 進行 Wolff-Kishner 的反應時, 其下緣的酮基僅會被部份還原而形成羥基。且此一 Wolff-Kishner 的還原反應似乎對於所有之 calix[4]quinones 的衍生物均有相同的結果。如利用此一特性, 則上緣含有羥基的 calix[4]arenes 之合成步驟可由原來之六步驟簡化為單一步驟的合成。

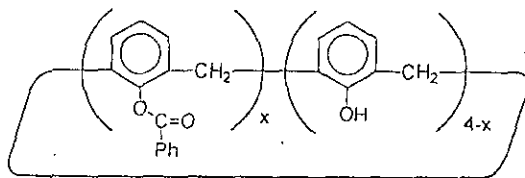
五. 參考文獻

1. Gutsche, C. D., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 161.
2. For the only reference of the synthesis of *exo*-calix[4]arenes, see Pappalardo, S.; Ferguson, G.; Gallagher, J. F., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7102-7109. For the other related references see (a) Bohmer, V.; Dorrenbacher, R.; Vogt, W.; Zetta, L., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 769-772. (b) Bohmer, V.; Dorrenbacher, R.; Frings, M.; Heydenreich, M.; de Paoli, D.; Vogt, W.; Ferguson, G.; Thondorf, I., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 549-559
3. Unpublished results, this laboratory, manuscript under preparation for the *J. Org. Chem.*
4. Unpublished results, this laboratory.
5. (a) Yeh, M.-L.; Tang, F.-S.; Chen, S.-L.; Liu, W.-C.; Lin, L.-G. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 754-757. (b) Shu, C.-M.; Liu, W.-C.; Ku, M.-C.; Tang, F.-S.; Yeh, M.-L.; Lin, L.-G., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3730-3733. (c) Shu, C.-M.; Yuan, T.-S.; Ku, M.-C.; Ho, Z.-C.; Lin, W.-C.; Tang, F.-S.; Lin, L.-G. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9805-9818. (d) Ho, Z.-C.; Ku, M.-C.; Shu, C.-M.; Lin, L.-G. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13189-13200. (e) Shu, C.-M.; Chung, W.-S.; Wu, S.-H.; Ho, Z.-C.; Lin, L.-G. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2673.
6. (a) Reddy, P. M.; Kashyap, R. P.; Watson, W. H.; Gutsche, C. D., *Isr. J. Chem.* **1992**, *32*, 89. (b) Reddy, P. M.; Gutsche, C. D., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3245.

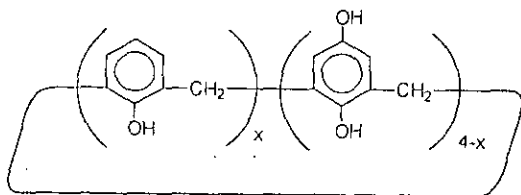


for $x=2$, 1,3-dibenzoate
 PhCOCl , K_2CO_3 , CH_3CN

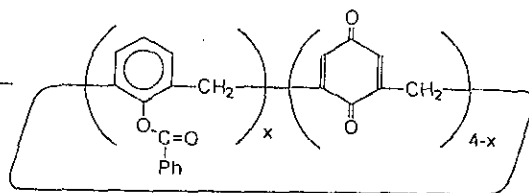
for $x=3$, tribenzoate
 PhCOCl , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$



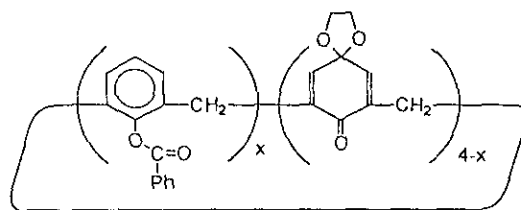
ClO_2 ,
 pH 7 buffer,



~~Hydrolysis
 Reduction~~

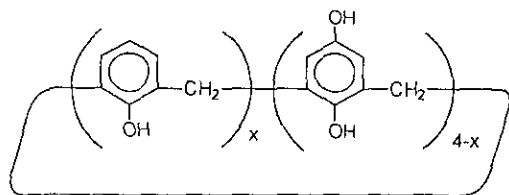


$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
 $p\text{-TsOH}$,
 Benzene



NH_2NH_2 , KOH

NaOH ,
 $\text{THF-EtOH-H}_2\text{O}$



Hydrolysis
 Reduction

