

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期末報告

1-烷基醚化-3-苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 分子內苯甲
酸酯基官能團轉移的動力研究

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 101-2113-M-034-001-
執行期間：101年08月01日至102年07月31日
執行單位：中國文化大學化學系

計畫主持人：林立錦

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：黃琮民
碩士班研究生-兼任助理人員：吳杰泰
碩士班研究生-兼任助理人員：黃鼎評

公開資訊：本計畫可公開查詢

中華民國 102年09月27日

中文摘要： 酚-甲醛環狀聚合物 (Calixarenes) 含有分子內中空，因此，有機小分子或金屬離子可能會進入此一分子內中空，而形成所謂的 ' 主客化合物' 。這一個特殊的現象在化學界上，已被應用於酵素模擬、金屬離子分離、和微量檢驗的研究之上。

本實驗室先前規劃一個四步驟合成的研究計劃，以製備出文獻中未曾報導過的 1,2-鄰位雙烷基醚化之 calix[4]arenes。在合成 1,2-鄰位雙烷基醚化 calix[4]arenes 的過程中，本實驗室發現，用來當做保護基的苯甲酸酯基官能團，在第二醚化反應時有轉移的現象發生；因此本實驗室便嘗試在未加入鹵化烷類的反應條件下，進行 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 分子內苯甲酸酯基轉移的研究，研究成果已發表於 Tetrahedron Letters (2012, 53, 3510-3513.)。

這一個分子內苯甲酸酯基轉移的特殊現象，本實驗室推斷是先形成 orthobenzoate 的中間產物，然後鹵烷試劑或水分子，再從立體障礙較小的 ' proximal' 方向接近，並裂解 orthobenzoate 的環狀結構，而完成苯甲酸酯基的轉移。針對此一反應機構，本實驗室試圖提出一個適當的實驗方式，來證明苯甲酸酯基轉移反應機構的正確性。

本研究便是利用具拉電子性 -NO₂ 的苯甲酸酯官能團，或具推電子性 -OCH₃ 的苯甲酸酯官能團，來取代原來的單苯甲酸酯化取代，然後針對這三種不同的 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的產物，來進行苯甲酸酯基轉移的動力學研究；研究的成果顯現具拉電子性 -NO₂ 的苯甲酸酯官能團會增加苯甲酸酯基轉移的速度，但具推電子性 -OCH₃ 的苯甲酸酯官能團則會減緩苯甲酸酯基轉移的速度研究，這和本計畫預期的結果一致。

中文關鍵詞： 酚-甲醛環狀聚合物，Calixarenes，主客化合物，酵素模擬，金屬離子分離，微量檢驗，1,2-鄰位雙烷基醚化之 calix[4]arenes，分子內苯甲酸酯基轉移，1-單烷基醚化-2-單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes

英文摘要： A class of cavity-containing phenol-formaldehyde cyclic oligomers, also known as calixarenes, is able to occlude a small molecule and/or metal ion to form a ' host-guest' complex.

In our recent investigation, two multi-step synthetic routes were under-taken for the preparation of 1,2-dialkoxycalix[4]arenes, and we had successfully synthesized and characterized the 1,2-

dialkoxycalix[4]arene products. During the study of these synthetic routes, we were surprised to find that the intramolecular benzoyl-migration was occurred during the second etherification step and yielded the unexpected 1,3-dialkoxy products. We proposed a reaction mechanism for the migration of the benzoyl moiety, and would like to confirm the mechanism in this research project. Base on our proposed mechanism, we believed that the intramolecular benzoyl-migration would occur with and/or without the presence of alkyl halides in the second etherification step. A new set of unsymmetrical 1-alkoxy-2-benzoyloxy-calix[4]arenes, which have not been reported in the literature, would produce in these benzoyl-migration reactions. In this research project, we refluxed the benzoate derivatives of 3-ethoxy-calix[4]arene with electron-withdrawing p-nitro group and/or electron-releasing p-methoxy group on benzoate moieties. The benzoyl migration rate was then measured by using ¹H-NMR spectroscopy. The result indicated that the rate of the benzoyl migration was enhanced by electron-withdrawing p-nitro group, and inhibited by electron-releasing p-methoxy group.

英文關鍵詞： phenol-formaldehyde cyclic oligomers, calixarenes, 'host-guest' complex, 1,2-dialkoxycalix[4]arenes, intramolecular benzoyl-migration, unsymmetrical 1-alkoxy-2-benzoyloxy-calix[4]arenes,

行政院國家科學委員會專題研究計劃成果報告

計劃名稱： 1-烷基醚化-3-苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 分子內
苯甲酸酯基官能團轉移的動力研究

計劃編號： NSC101-2113-M-034-001

執行期限： 101 年 8 月 1 日 至 102 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

酚-甲醛環狀聚合物 (Calixarenes) 含有分子內中空，因此，有機小分子或金屬離子可能會進入此一分子內中空，而形成所謂的 ”主客化合物”。這一個特殊的現象在化學界上，已被應用於酵素模擬、金屬離子分離、和微量檢驗的研究之上。

本實驗室先前規劃一個四步驟合成的研究計劃，以製備出文獻中未曾報導過的 1,2-鄰位雙烷基醚化之 calix[4]arenes。在合成 1,2-鄰位雙烷基醚化 calix[4]arenes 的過程中，本實驗室發現，用來當做保護基的苯甲酸酯基官能團，在第二醚化反應時有轉移的現象發生；因此本實驗室便嘗試在未加入鹵化烷類的反應條件下，進行 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 分子內苯甲酸酯基轉移的研究，研究成果已發表於 *Tetrahedron*

Letters (2012, 53, 3510-3513.)。

這一個分子內苯甲酸酯基轉移的特殊現象，本實驗室推斷是先形成 orthobenzoate 的中間產物，然後鹵烷試劑或水分子，再從立體障礙較小的 ”proximal” 方向接近，並裂解 orthobenzoate 的環狀結構，而完成苯甲酸酯基的轉移。針對此一反應機構，本實驗室試圖提出一個適當的實驗方式，來證明苯甲酸酯基轉移反應機構的正確性。

本研究便是利用具拉電子性 $-\text{NO}_2$ 的苯甲酸酯官能團，或具推電子性 $-\text{OCH}_3$ 的苯甲酸酯官能團，來取代原來的單苯甲酸酯化取代，然後針對這三種不同的 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 的產物，來進行苯甲酸酯基轉移的動力學研究；研究的成果顯現具拉電子性 $-\text{NO}_2$ 的苯甲酸酯官能團會增加

苯甲酸酯基轉移的速度，但具推電子性 -OCH₃ 的苯甲酸酯官能團則會減緩苯甲酸酯基轉移的速度研究，這和本計畫預期的結果一致。

Abstract:

A class of cavity-containing phenol-formaldehyde cyclic oligomers, also known as calixarenes, is able to occlude a small molecule and/or metal ion to form a “host-guest” complex.

In our recent investigation, two multi-step synthetic routes were under-taken for the preparation of 1,2-dialkoxycalix[4]arenes, and we had successfully synthesized and characterized the 1,2-dialkoxycalix[4]arene products.

During the study of these synthetic routes, we were surprised to find that the intramolecular benzoyl-migration was occurred during the second etherification step and yielded the unexpected 1,3-dialkoxy products. We proposed a reaction mechanism for the migration of the benzoyl moiety, and would like to confirm the mechanism in this research project. Base on our proposed mechanism, we believed that the intramolecular benzoyl-migration would occur with and/or without the presence of

alkyl halides in the second etherification step. A new set of unsymmetrical 1-alkoxy-2-benzoyloxycalix[4]arenes, which have not been reported in the literature, would produce in these benzoyl-migration reactions.

In this research project, we refluxed the benzoate derivatives of 3-ethoxycalix[4]arene with electron-withdrawing *p*-nitro group and/or electron-releasing *p*-methoxy group on benzoate moieties. The benzoyl migration rate was then measured by using ¹H-NMR spectroscopy. The result indicated that the rate of the benzoyl migration was enhanced by electron-withdrawing *p*-nitro group, and inhibited by electron-releasing *p*-methoxy group.

二. 緣由與目的

Calixarenes¹ 之分子結構含有一個上寬下窄厭水性的杯形中空，而且這種杯形中空會因環數增大而變廣，亦會因酚的對位取代不同而造成杯形深淺的不同，更可因環狀物的組態差異而產生不同大小和形狀的中空，如利用這些分子內不同大小的中空，對不同大小之分子或離子做選擇性結合的特性，便可進行微量分析、金屬離子分離、主客化合物、和酵素模擬之研究。

由於在文獻的報導中，不同的 calixarene 衍生物在和金屬離子形成錯合物時，對於陽離子的大小會具有的選擇性；因此本實驗室便嘗試製備出，在文獻中未曾有完整報導之下緣鄰位雙烷基取代的 calix[4]arenes 衍生物時。

本實驗室在以往的合成過程中發現，單烷基醚化的 calix[4]arenes 在進行酯化反應時，會因取用之鹼類之不同、用量的不同、反應時間長短的不同、以及單烷基醚化 calix[4]arenes 之分子本身立體障礙的因素，而會得到下緣有不同程度酯化的產物²。本實驗室認為，如果能善於利用不同酯化反應的結果，應可以設計出一系列不同構形、不同位置醚化取代之 calix[4]arenes 的合成，這其中當然包括下緣鄰位雙醚化取代之 calix[4]arenes 的合成。因此，本實驗室便提出兩個四個步驟的合成途徑(如附圖所示)，來合成 1,2- 鄰位雙醚化之 calix[4]arenes²。

但本實驗室在製備下緣鄰位雙乙基取代的 calix[4]arene 衍生物時，卻發現用來當做保護基的苯甲酸酯基官能團，在第二醚化反應時會有轉移的現象發生，而得到非預期的 1,3-雙烷基醚化-2-單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes³。因此本實驗室便猜想在未加入鹵化烷類的反應條件下，1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 也會進行分子內苯甲酸酯

基的轉移，而生成在文獻中未曾報導過的 1-單烷基醚化-2-單苯甲酸酯化之 calix[4]arenes。

本實驗室對下緣苯甲酸酯基官能團轉移的現象，提出一個合理的反應機構；而這一個研究計畫，本實驗室便是試圖提出一個適當的實驗方式，來證明苯甲酸酯基轉移反應機構的正確性。

三. 結果與討論

本實驗室在嘗試製備文獻中未曾有完整報導之下緣鄰位雙乙基取代的 calix[4]arene 衍生物時，發現用來當做保護基的苯甲酸酯基官能團，在第二醚化反應時有轉移的現象發生。因此本實驗室便嘗試在未加入鹵化烷類的反應條件下，研究 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化 calix[4]arenes 分子內苯甲酸酯基轉移的特性，而本實驗室也進而分離和鑑定出，另一組在文獻中亦未曾報導過的 1-單烷基醚化-2-單苯甲酸酯化之 calix[4]arene 衍生物。

對於下緣苯甲酸酯基官能團轉移的現象，本實驗室提出一個合理的反應機構。本實驗室推斷在反應的過程中，下緣的苯甲酸酯基官能團先是和鄰近的苯酚陰離子作用形成 orthobenzoate 的中間產物，然後鹵化試劑或水分子，再從立體障礙較小的 "proximal" 方向接近，並裂解 orthobenzoate 的環狀結

構，而完成苯甲酸酯基的轉移。針對此一反應機構，本實驗室便在研究計畫中提出一個適當的實驗方式，來證明苯甲酸酯基轉移反應機構的正確性。

本研究原則上是先行製備出，不具取代基的苯甲酸酯官能團、具拉電子性 $-\text{NO}_2$ 的苯甲酸酯官能團、或具推電子性 $-\text{OCH}_3$ 的苯甲酸酯官能團等三種 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化 calix[4]arenes 產物，然後再將這三種不同的 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化的 calix[4]arenes，在 acetonitrile 中進行苯甲酸酯基轉移的動力學研究，然後利用 $^1\text{H-NMR}$ 光譜來研究苯甲酸酯基轉移的速度。

研究的成果顯現具拉電子性 $-\text{NO}_2$ 的苯甲酸酯官能團會增加苯甲酸酯基轉移的速度，但具推電子性 $-\text{OCH}_3$ 的苯甲酸酯官能團則會減緩苯甲酸酯基轉移的速度研究，這和本計畫預期的結果一致。

實驗步驟：

研究方式為將三種 1-單乙基-3-苯甲酸酯化的 calix[4]arenes 與 K_2CO_3 在 CH_3CN 中迴餾，迴餾後的產物經酸中和、水洗、移除溶劑後，再溶於 CDCl_3 中進行 $^1\text{H-NMR}$ 光譜的量測。藉由 $\delta 1.8$ 訊號的消逝及 $\delta 1.3$ 訊號的成長，可推算出起始物經由苯甲酸酯基的轉移，轉換至產品的速率。資料分析的結果顯示，1-benzoyloxy-3-ethoxycalix[4]arene 在經

過 16 小時的迴餾後到達平衡；具拉電子性 $-\text{NO}_2$ 的 1-(*p*-nitrobenzoyl)oxy-3-ethoxycalix[4]arene 僅須 30 分鐘的迴餾便到達平衡，反應速率快了近三十倍；但具推電子性 $-\text{OCH}_3$ 的 1-(*p*-methoxybenzoyl)oxy-3-ethoxycalix[4]arene 卻須要 32 小時的迴餾才能到達平衡，反應速率慢了一半。

四. 計劃結果自評

本實驗室在嘗試製備文獻中未曾有完整報導之下緣鄰位雙乙基取代的 calix[4]arene 衍生物時，在合成的前幾個步驟中，觀察到的結果一如計畫中所預期的。但在進行第二醚化反應時，卻發現用來當做保護基的苯甲酸酯基官能團，有轉移的現象發生，而生成 1,3-鄰位雙醚化 calix[4]arene 的衍生物。因此本實驗室便重新規畫研究方針，來探討苯甲酸酯基官能團的轉移現象。

本計劃已完成，不具取代基的苯甲酸酯官能團、具拉電子性 $-\text{NO}_2$ 的苯甲酸酯官能團、或具推電子性 $-\text{OCH}_3$ 的苯甲酸酯官能團等三種 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化 calix[4]arenes 產物的製備；並對這三種不同的 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化的 calix[4]arenes，在 acetonitrile 中進行苯甲酸酯基轉移的動力學研究。在利用 $^1\text{H-NMR}$ 光譜來研究其苯甲酸酯基轉移的速度時，可觀察到具拉電子性

-NO₂ 的苯甲酸酯官能團會增加苯甲酸酯基轉移的速度，但具推電子性 -OCH₃ 的苯甲酸酯官能團則會減緩苯甲酸酯基轉移的速度研究，這和本計畫預期的結果一致。

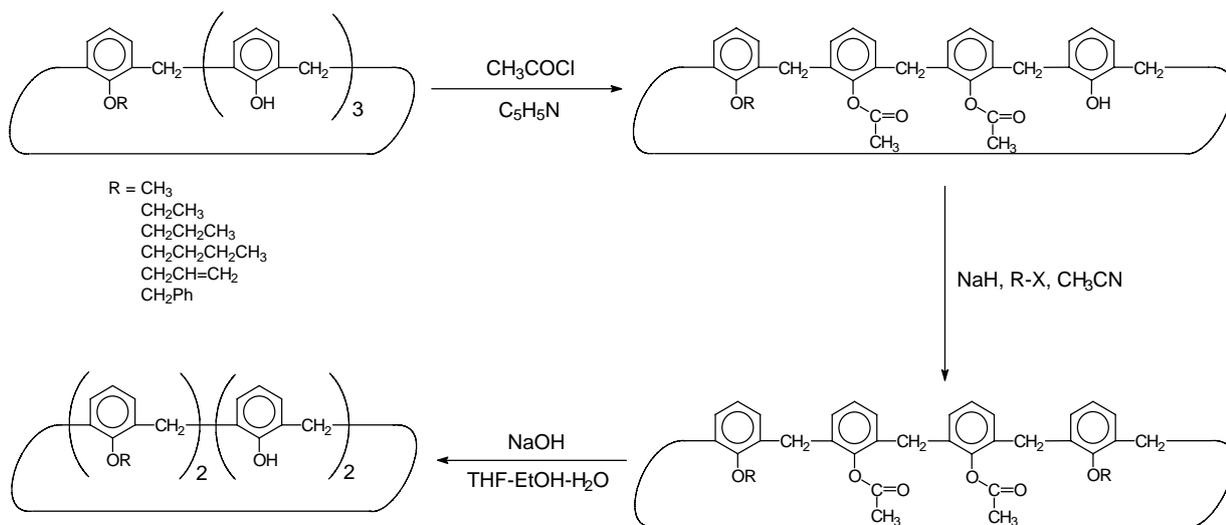
但由於實驗條件尚未完全建立，因此研究數據尚無法達成 $R^2 = 0.9999$ 的要求，還需後續的重複檢驗與修正。

為確認下緣苯甲酸酯基官能團轉移反應機構的正確性，本實驗室仍需對反向的苯甲酸酯基官能團轉移反應，進行研究與產物的比對，以驗證反應機構的合理性。原則上本實驗室必須要先將不同的 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化的 calix[4]arene 衍生物，在 acetonitrile 中進行苯甲酸酯基的轉移，然後利用可行的分離方式，分離純化出 1-單烷基醚化-2-單苯甲酸酯化的 calix[4]arenes；如再將這些 1-單烷基醚化-2-單苯甲酸酯化的 calix[4]arenes，在 acetonitrile 中進行苯甲酸酯基的轉移研究，原則上，其產物的組成應該會和本研究成果一致。亦即是 1-單烷基醚化-3-單苯甲酸酯化的 calix[4]arenes，或 1-單烷基醚化-2-單苯甲酸酯化的 calix[4]arenes，在 acetonitrile 中進行苯甲酸酯基的轉移時，因為其中間產位相同，而會得到一致的產物結構與組成。這個結果希望在本年度的國科會計畫中能順利完成。

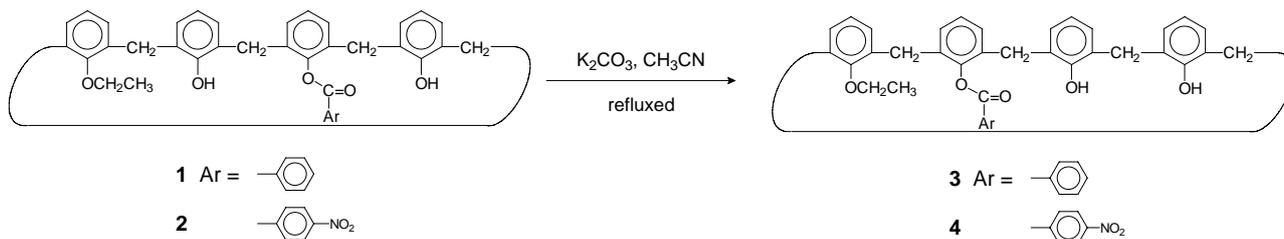
五. 參考文獻

1. Gutsche, C. D., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 161.
2. Kuo, C.-H.; Huang, J.-R.; Chen, H.-R.; Chen, P.-Y.; Lin, C.-H.; Lin, L.-G.*, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3936-3944..
3. Wu, F.-Y.; Chang, K.-F.; Kuo, C.-H.; Chen, K.-C.; Lee, K.-C.; Huang, C.-S.; Chiang, Y.-S.; Lin, L.-G.*, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3238-3247.
4. Lin, L.-G.*; Su, P.-G.; Huang, J.-R.; Kuo, C.-H.; Lin, C.-H.; Dai, C.-P.; Chow, Tahsin J. *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 3510-3513.

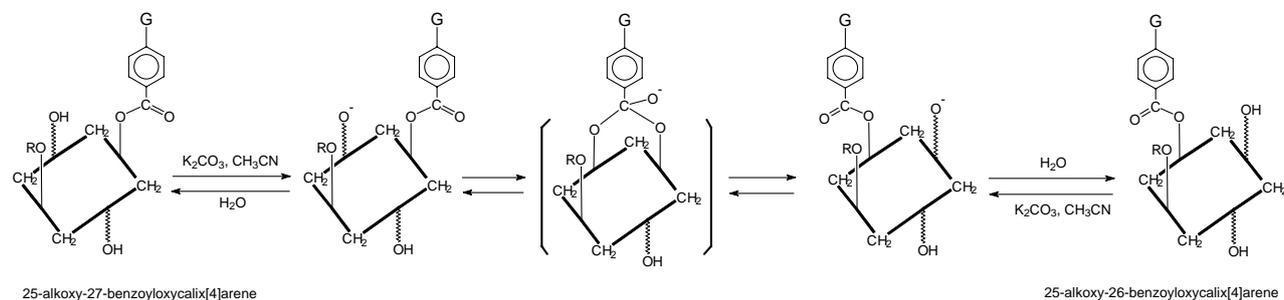
附圖：合成下緣鄰位雙醚化取代的 calix[4]arene 之計劃構想



附圖：1-單乙基醚化-3-單苯甲酸酯化 calix[4]arenes 下緣苯甲酸酯基轉移的反應



附圖：本計劃中對於苯甲酸酯基轉移所提出的反應機構



國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2013/09/23

國科會補助計畫	計畫名稱: 1-烷基醚化-3-苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 分子內苯甲酸酯基官能團轉移的動力研究
	計畫主持人: 林立錦
	計畫編號: 101-2113-M-034-001- 學門領域: 有機合成
無研發成果推廣資料	

101 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：林立錦		計畫編號：101-2113-M-034-001-				計畫名稱：1-烷基醚化-3-苯甲酸酯化之 calix[4]arenes 分子內苯甲酸酯基官能團轉移的動力研究	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	101 年度中國化學年會 壁報論文
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	2	2	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力 （本國籍）	碩士生	3	3	100%	人次	黃琮民、吳杰泰、 黃鼎評
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	撰寫中
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力 （外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p style="text-align: center;">其他成果</p> <p>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	無
---	---

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

但由於實驗條件尚未完全建立，因此研究數據尚無法達成 $R^2 = 0.9999$ 的要求，還需後續的重複檢驗與修正。

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文：已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利：已獲得 申請中 無

技轉：已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）