

第三章 Calixarenes 的合成

當研究 calixarenes 主客關係之化學性質時，必須要先製備出多種官能基化之 calixarenes，以便研究主客化合物的穩定性選擇性和催化性。而一般在合成 calixarenes 的方式可分為一步合成法、多步合成法及官能基化法三種。這三種方法各具不同的優缺點：一步合成法的方法雖然比較簡單，但是可用來使用的對位取代酚之種類卻很少；多步合成法雖然可以得到對位不同官能基取代及環數大小不同的 calixarenes，然而其合成步驟卻過於繁多複雜，造成產率偏低；至於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而得，則是官能基化法最大的缺點。

3-1 一步合成法

1940 年時，Zinke^{3,31} 使用了多種不同對位取代酚和甲醛水溶液，在氫氧化鈉的催化條件下，在 50-55°C，先進行前聚合而後加熱到 110-120°C，最後再於 200°C 下反應數小時，便可得到融點極高但溶解度卻極差的化合物。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 便假設在相同的反應條件下，其餘

之對位取代酚和甲醛聚合後的產物亦為環狀四合物。而 Patrick 和 Egan³² 使用類似酚甲醛聚合反應，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 6 到 8 小時，其聚合產物經由質譜儀分析後亦證實為一環狀四合物。但此兩種一步合成法所得到的對位取代之 calix[4]arenes 產率均較低，且不易分離純化。

近幾年來，Gutsche³³ 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，則會得到產率約 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) 中聚合而得到，且產率高達 80 % 以上；但如果將此一聚合反應之鹼用量大幅增加，而使反應物的比例變為 20 : 40 : 9 時，則其最終產物將變為環數較小之 *p-tert*-butylcalix[6]arene (**2**)，產率亦可達到 70% 以上。

在 1989 年，Gutsche³⁴ 提出了另外一種更為簡便的合成方法，其製備過程為將 *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 8 小時進行前聚合，以得到黃綠色固態的前驅產物；將此前驅物聚合產物磨碎乾燥後，再置於二苯醚

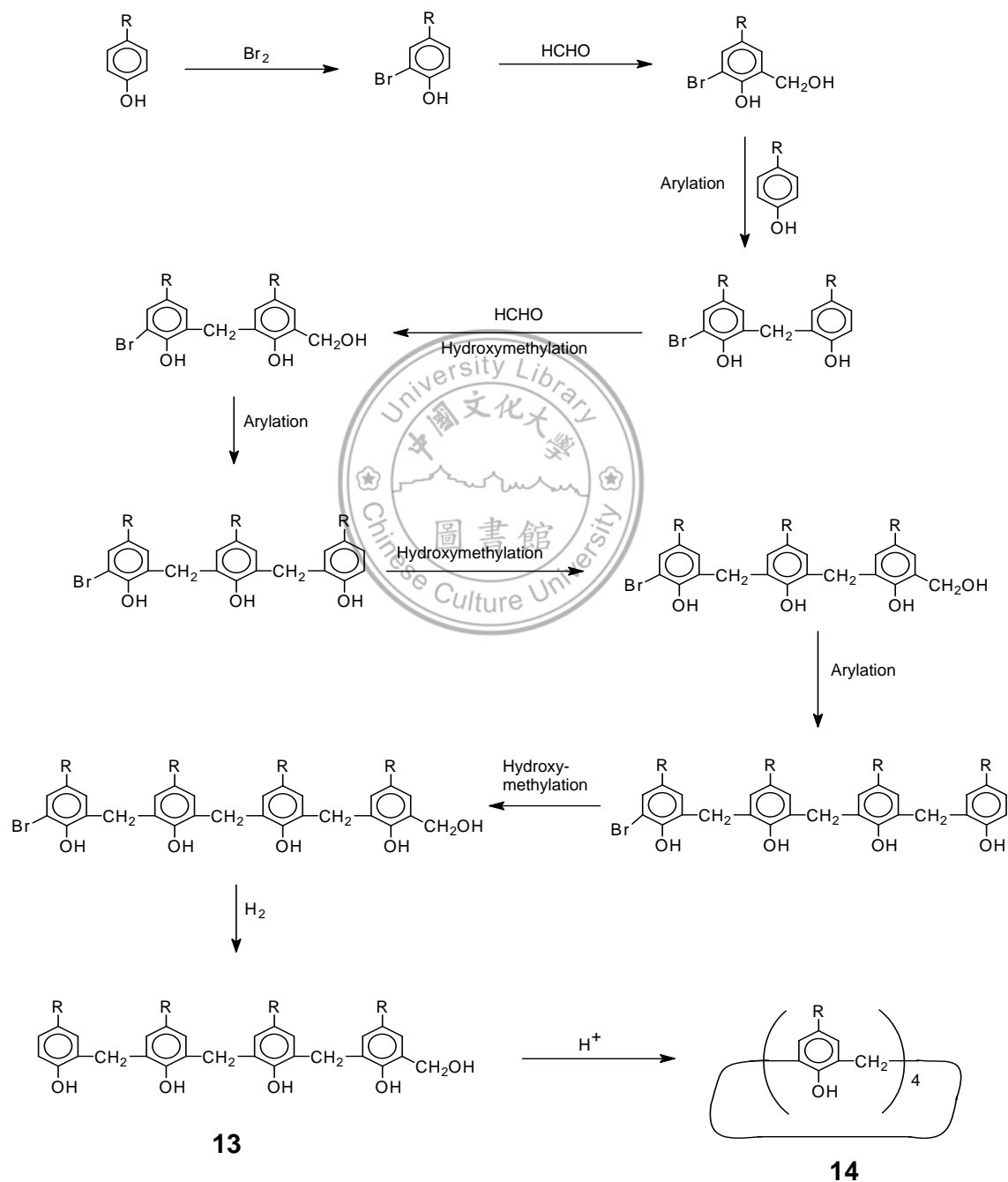
(diphenyl ether) 中迴流便可得到環狀四合物產物，其產率約為 40%；而此一步合成法亦為本實驗室目前所採用之標準合成法。

進一步的研究發現，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 的形成較為困難。Ninagawa 和 Matsuda³⁵ 曾延用 Patrick 和 Egan 的方法，但將其原先的反應條件為先在 55°C 中加熱六小時，然後加熱至 150°C 反應六小時，之後再使用管柱色層分析法分離，可分離得到少量的 *p*-*tert*-butylcaix[5]arene。同年，Nakamoto 和 Ishida³⁶ 亦提出 *p*-*tert*-butylcaix[7]arene 的合成方法，他們將 Gutsche 和其工作伙伴實驗方法中所使用的二甲苯溶劑，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

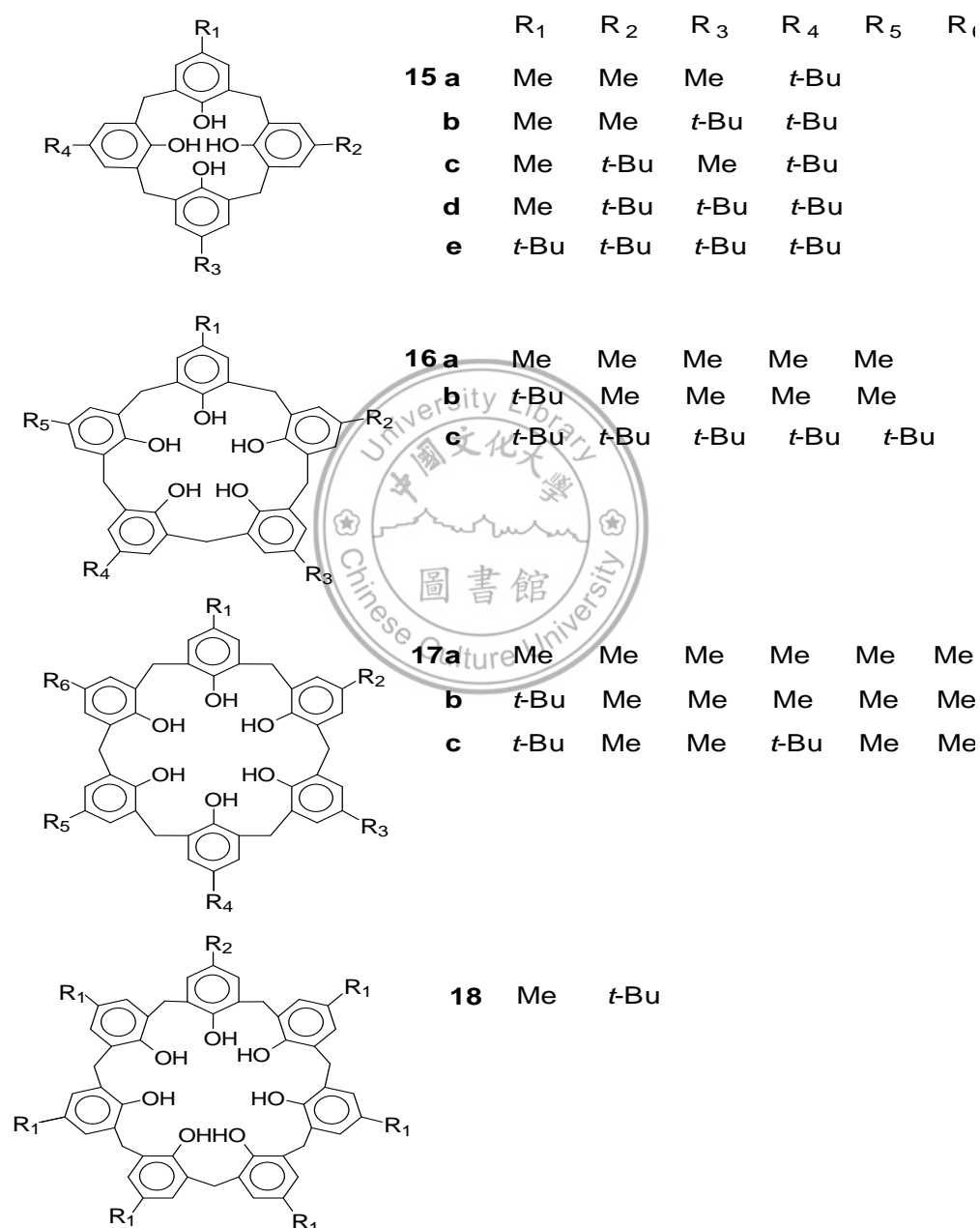
1956 年間，Hayes 和 Hunter³⁷ 曾經提出多步合成法來合成 calixarenes，他們先將對位甲基酚 (*p*-cresol) 之一個鄰位進行溴化反應 (bromination)，然後再利用鹼催化在另一個鄰位上與甲醛作用以進行羥甲基化 (hydroxymethylation)，得到的產物可再利用酸催化與另一個對位甲基酚進行芳香烴化 (arylation)；重覆羥甲基化和芳香烴化

數次後，便可以得到兩端的鄰位分別為溴基和羥甲基取代 (*o*-bromo-*o'*-hydroxymethyl) 之線性四分子團 **13**，如果將此線性四分子團 **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。



流程三：Hayes 和 Hunter 的多步合成法

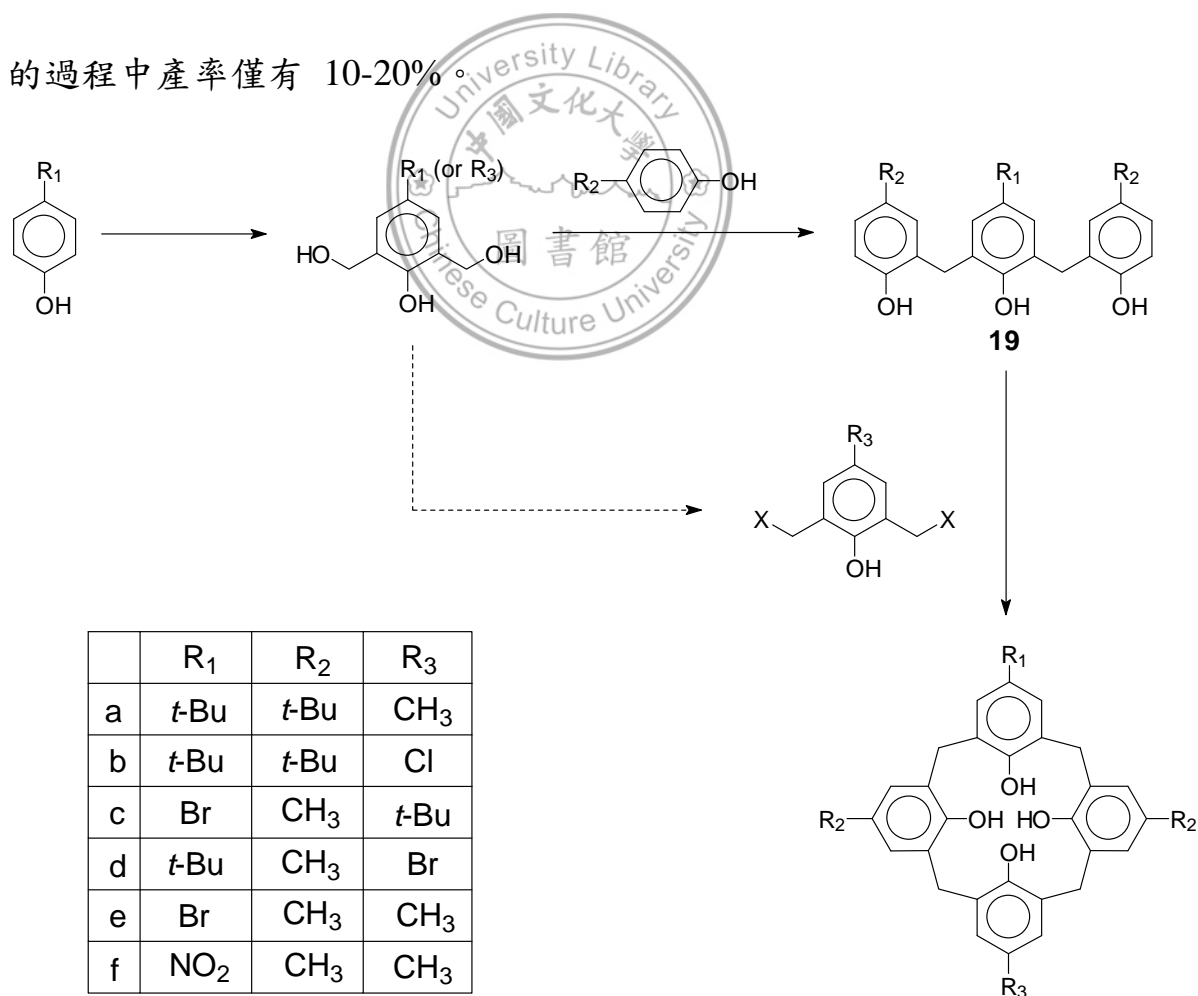
從 1980 年起，Kammerer³⁸ 便重覆 Hayes 和 Hunter 的合成方法，而製備出了一系列的 calixarenes，其取代基包含了甲基和三級丁基，至於環數則有四環 (15a-e)、五環 (16a-c)、六環 (17a-c) 和七環 (18)，如圖十四所示。



圖十四：Kammerer 利用 Hayes 和 Hunter 的多步合成法

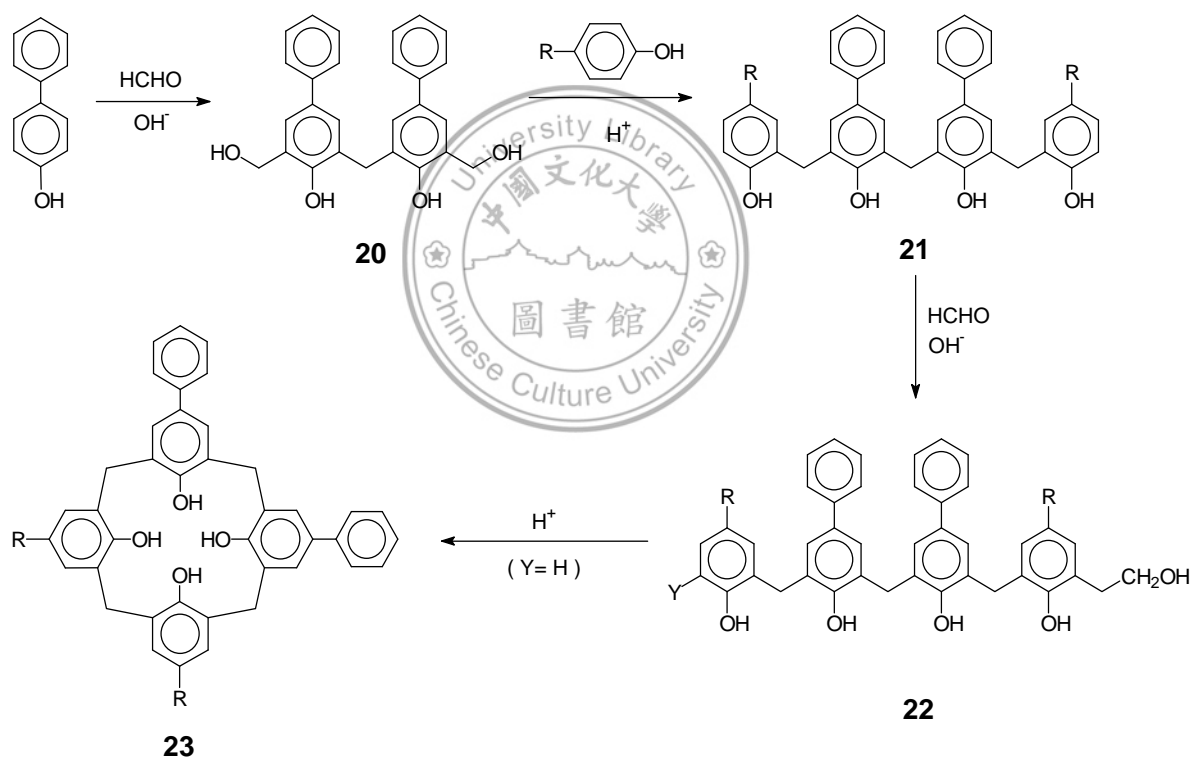
所合成之 calixarenes

由這些合成的結果，證明了 Hayes 和 Hunter 合成法的可行性；但此合成法的步驟過於繁多，因此形成的產物產率偏低，因此 Bohmer、Chhim 和 Kammerer³⁹；Moshfegh 和 Hakimelahi⁴⁰；以及 No 和 Gutsche⁴¹ 更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。而當中 Bohmer, Chhim 和 Kammerer 是將 2,6-bis(hydroxymethyl)phenol 和結構 19 的線狀三聚合物來進行縮合反應，而得到不同官能基的 calix[4]arenes，如流程四所示。此方法的優點是反應步驟的減少，但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
 苯苯酚 (*p*-phenylphenol) 和 甲醛 在適當的條件下形成如結構 **20** 的
 化合物，如再將 **20** 與兩倍量的對位取代酚進行縮合反應，則會形成
 如結構 **21** 的線狀四合物 (linear tetramer)，對化合物 **21** 再進行單一
 的羥甲基化後，並以酸催化進行環化反應，可得到對位不同取代的
 calix[4]arene **23**，其反應途徑如流程五所示。

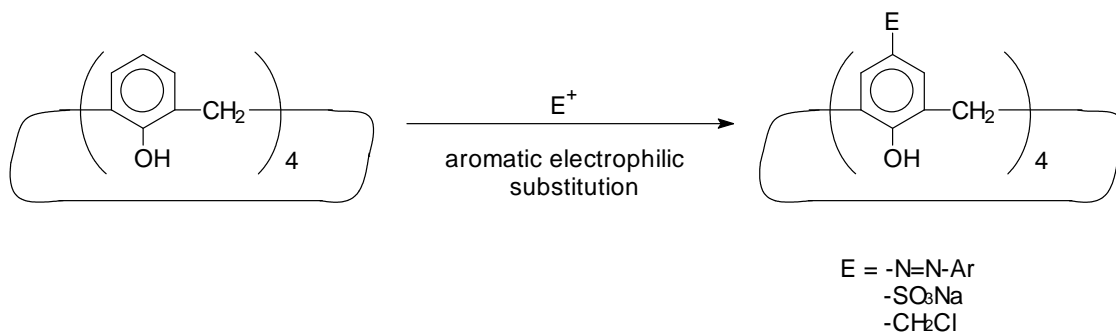


流程五：No 和 Gutsche 之多步合成法

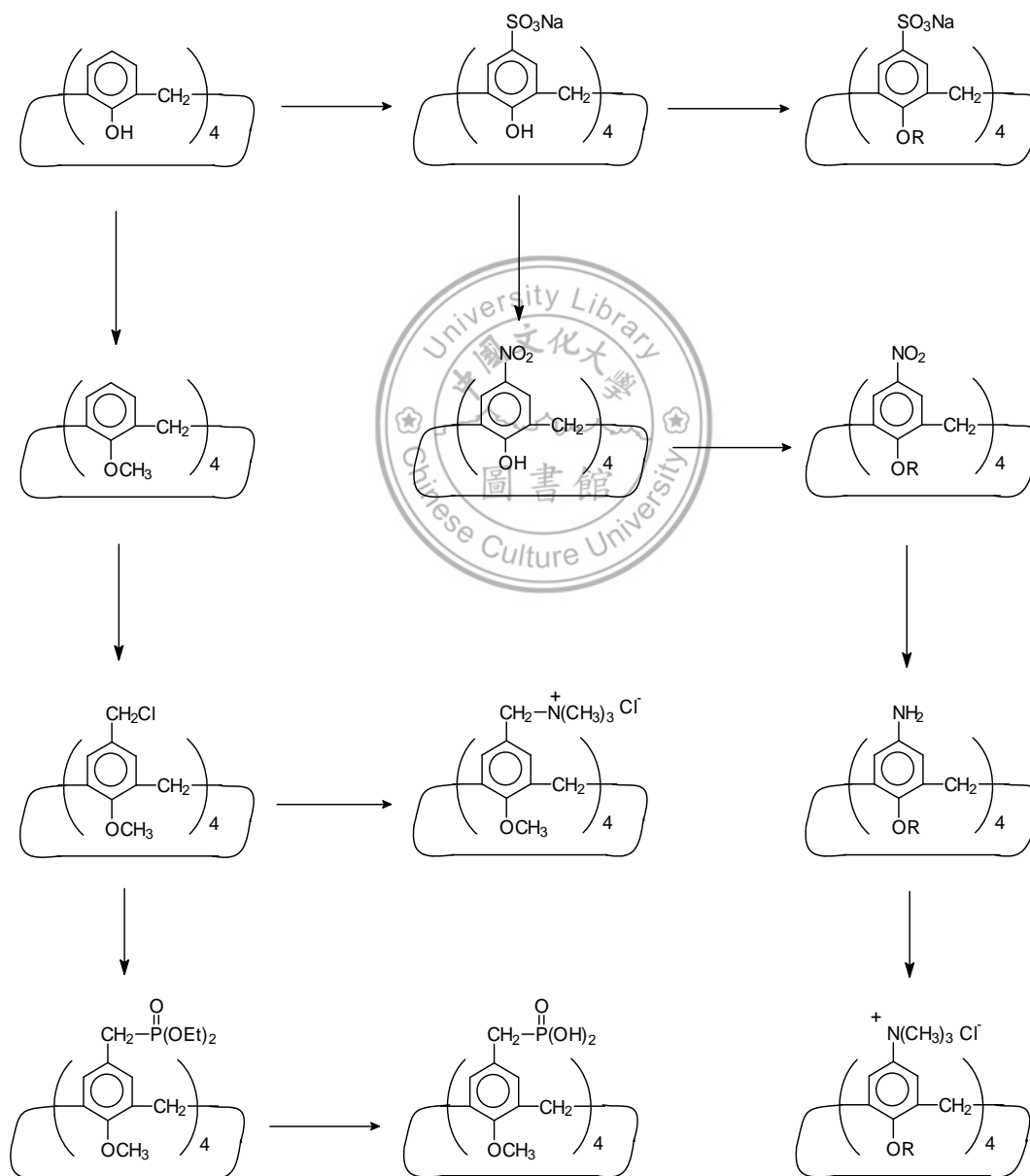
3-3 官能基化法

由以上所描述的合成方法可發現到，一步合成法和多步合成法均有其特定的優缺點，擷取此兩種方法的優點和改進其缺點後，Gutsche^{11,42,43} 便提出了 calixarenes 的官能基化法。在進行官能基化法之前，首先須合成出對位無取代的 calixarenes；其製備的方法為將 *p*-*tert*-butylphenol 和甲醛在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 來進行去烷基反應 (de-alkylation)⁴⁴，以得到一個對位無取代基的 calixarenes 之產物。

官能基化法在經過 Gutsche 和其它研究單位的發展，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。目前已有三種主要之方法可以在 calixarenes 的上緣引入官能基：第一種方法為芳香族親電子的取代反應；根據文獻上的報導，-N=N-Ar，-SO₃Na 及 -CH₂Cl 等官能基可順利的導入對位無取代之 calixarenes 的上緣，而得到新的對位取代之 calixarenes，如流程六所示。例如 Shinkai 將 calixarenes 利用親電子取代法進行官能基化，產生了水溶性的 calixarenes^{9,28,43}，其合成路徑如流程七所示；除此之外，Nomura²⁶ 亦提出利用偶氮偶合反應，將 -N=N-Ar 導入對位無取代之 calix[6]arene 的上緣，便可得到對位偶氮取代的 calix[6]arenes。

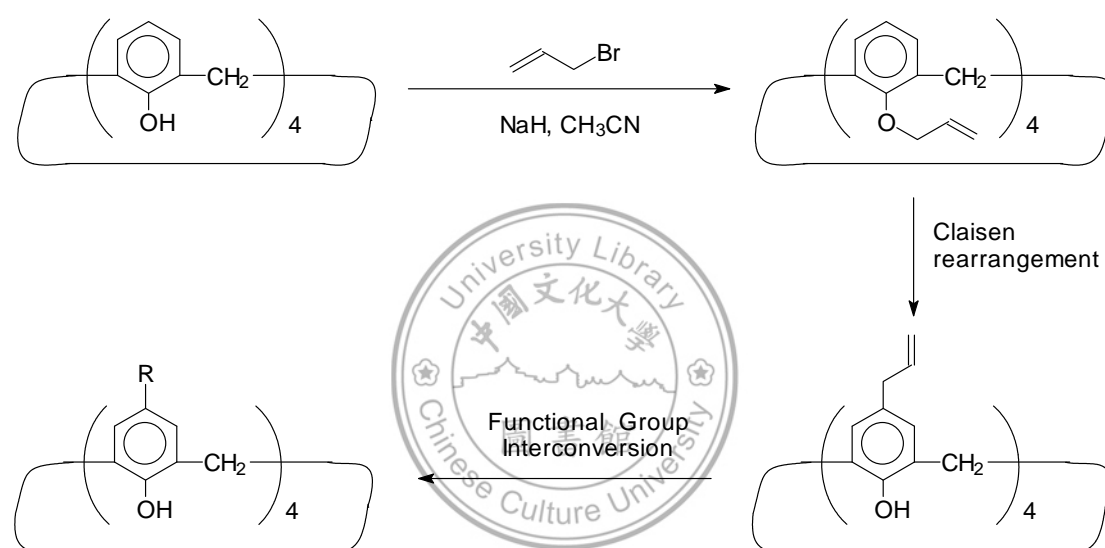


流程六：官能基化法中親電子取代反應



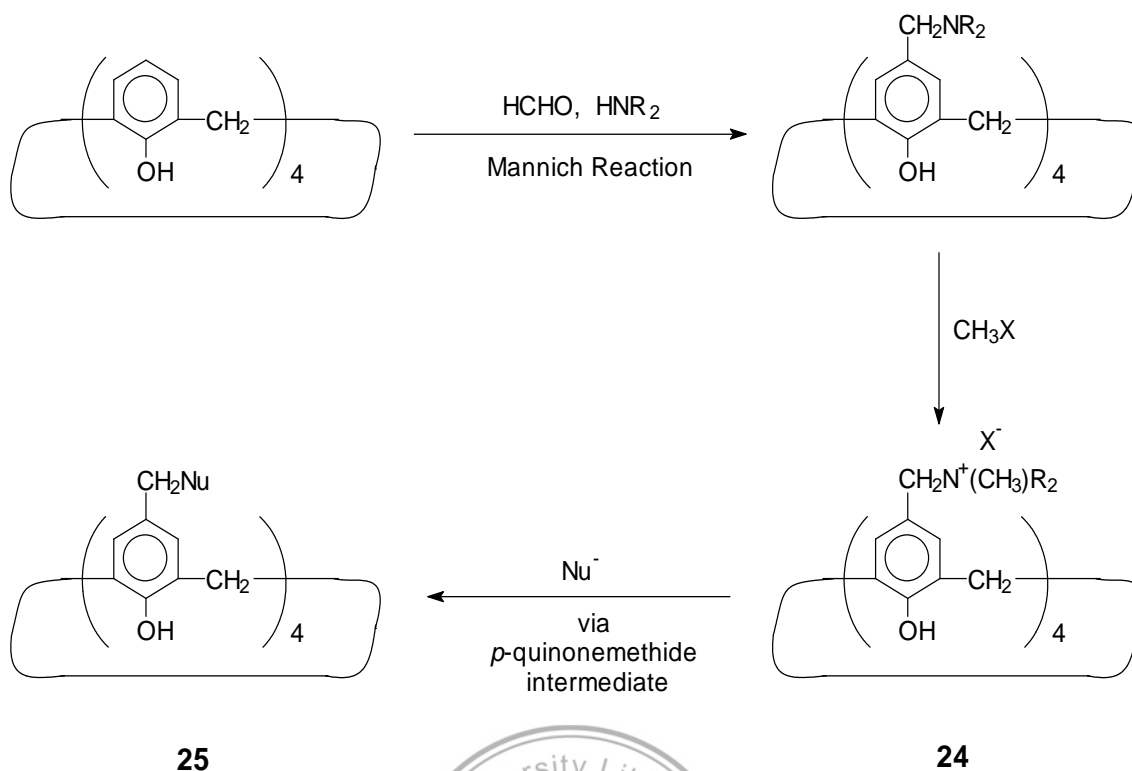
流程七：Shinkai 等所提出之多官能基化法

第二種的方法為 Claisen rearrangement 之重組反應：如先將 calix[4]arenes 轉換為丙烯醚化的衍生物，之後再進行 Claisen 重排反應⁴⁵，便可得到 *p*-allylcalixarene，若再將對位丙烯基進行不同官能基轉化的反應，則可得到各種對位不同取代的 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

第三種方法為 Mannich 加成反應：把 calix[4]arene 和甲醛及二烷基胺 (dialkylamine) 作用，則可得到對位取代的 Mannich 加成產物 dialkylaminomethylcalix[4]arene，對此化合物再進行完全甲基化，並將所得四級胺鹽 **24** 與不同親核性試劑作用，則化合物 **24** 便可經由 *p*-quinonemethid 的中間體，而轉換成如結構 **25** 之各種不同對位官能基化的 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

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，另一種方法則為苯酚羥基的酯化反應。除了甲基醚之外，這兩種官能基化法都可將苯酚的羥基變為較大之官能基團，而抑制 calix[4]arenes 經由亞甲基之單鍵進行環內的自由旋轉，並將 calix[4]arenes 固定在一特定的組構上。

1986 年間，L. Rosik⁴⁶ 在研究 ClO₂ 時，曾利用 ClO₂ 的氧化特性，成功的將 calix[4]arene 氧化成 calix[4]tetraquinone，但由於 calix[4]tetraquinone 在一般有機溶劑的溶解度極差，所以沒有更進一

步的研究與發展。而後，Gutsche 和 Reddy⁴⁷ 則發展出利用三氟醋酸鉍來氧化 calix[4]arenes 的醚類衍生物，並更進一步的經由溶解度較好的 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，這使得 ClO₂ 氧化成為 calix[4]arene 的第四種官能基化法。

本實驗室之前，曾對下緣雙烷基醚化之 calix[4]arene 進行 ClO₂ 的氧化研究時意外發現，當 ClO₂ 對雙乙基醚化之 calix[4]arene 在完成氧化後，可分離出在室溫下可相互轉換之 *syn*- 與 *anti*- 的兩種雙乙基醚化 calix[4]diquinone 的組構異構物；同時更發現到達平衡時這兩種異構物所佔的百分比會因不同的溶劑而有所不同，而且這兩種組構異構物相互轉換的速率也會因溶劑的不同而有所不同；本論文便是針對雙乙基醚化之 calix[4]diquinone 的動力學；進行更進一步的探討。本論文將闡述下緣雙乙基醚化之 calix[4]diquinone 在不同溶劑中，組構異構物互換的速率，並希望藉由這些資訊中擷取溶劑的效應。