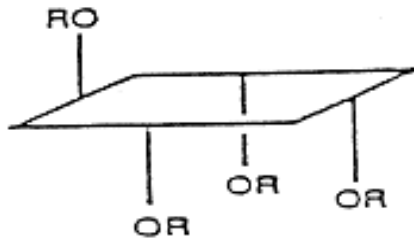
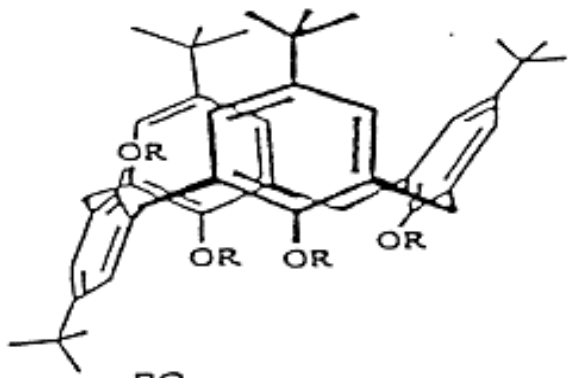


## 第二章 Calixarenes 的應用

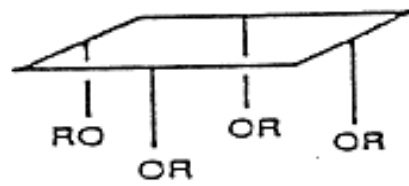
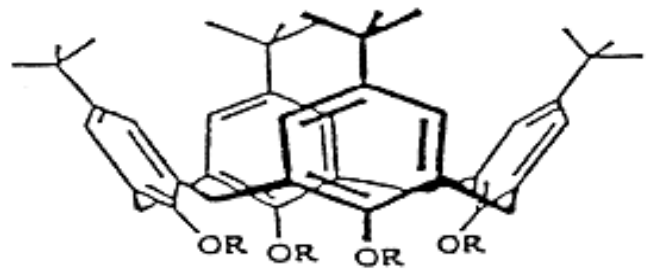
Calixarenes 含有分子內中空之結構，且能與分子或離子形成複合物的人工合成體，因此 calixarenes 可歸類於 D. J. Cram<sup>10</sup> 所定義之 "cavitand" 之中。Calixarenes 的分子本來是一種具有上寬下窄厭水性杯形中空的結構，但是因其環狀杯底接有羥基，因此亦具有親水性的區域特性；而且 calixarene 分子會因對位取代基的引進而造成環狀杯型的加深，也會因環的數目增加而變廣；更會因組態之不同，產生不同形狀的杯形中空形態。因此，我們可以利用 calixarenes 分子內會具有不同形狀及不同大小深淺之杯形中空的這種特性，來進行選擇性結合的研究，更可藉此種特性來進行主客化合物和酵素模擬的研究。

### 2-1 Calixarenes 的組構異構物

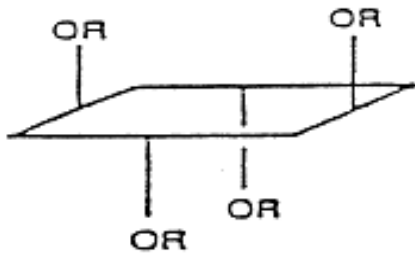
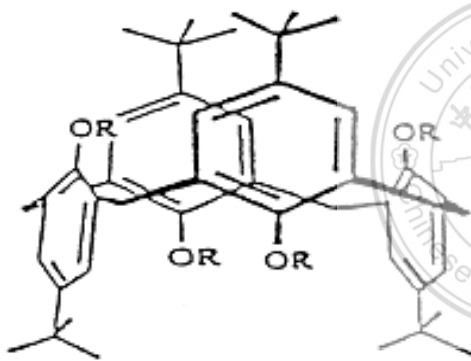
對於 calix[4]arenes 的組構異構物，Cornforth<sup>4</sup> 曾在文獻中指出讓有四種穩定的組構組態。之後 Gutsche<sup>11</sup> 將四種組構組態定義為 "partial cone"，"cone"，"1,3-alternate" 和 "1,2-alternate"，如圖三所示。



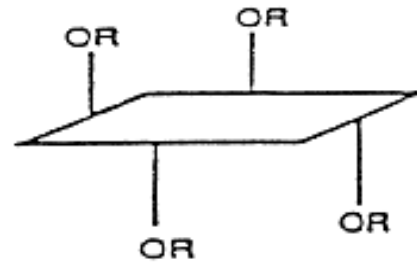
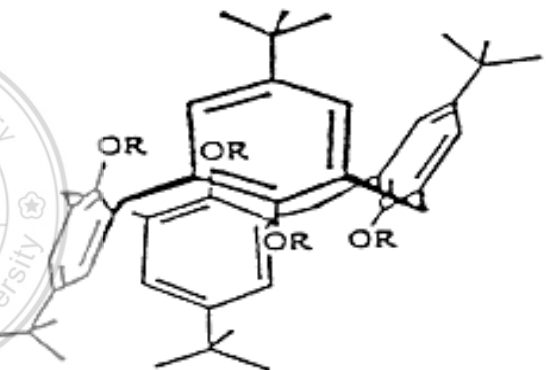
Partial Cone



Cone



1,3-Alternate



1,2-Alternate

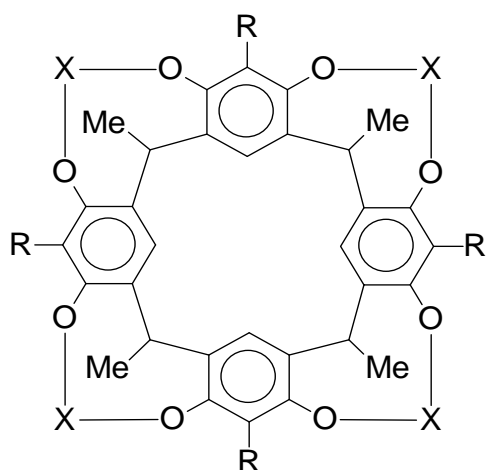
圖三： Calix[4]arene 之四種組態異構物

當 Kammerer<sup>5</sup> 和 Munch<sup>6</sup> 在進行 *p-tert-butylcalix[4]arene* 的 <sup>1</sup>H-NMR 動力光譜研究時，發現在高溫或常溫情況下時，光譜中的亞甲基(ArCH<sub>2</sub>Ar) 的訊號為單一波峰 (singlet)，但在低溫時則形成了雙波峰 (doublet)。此種現象可用 calix[4]arene 在高溫時，因為分子內的氫鍵會被破壞，使得 calix[4]arenes 的四種不同組態，可以快速的進行翻轉並且同時存在，所以在光譜中只會看到 singlet；但在低溫時，分子內穩定的氫鍵使得 calix[4]arenes 存在於穩定的"cone"組態中，因而顯示出為一對 doublet 的概念來解釋。而 Gutsche 更進一步的闡述此一概念，並針對 *p-tert-butylcalix[4]arene* 的各種組態，在核磁共振光譜上作理論上的探討，而得到如表一的結論。

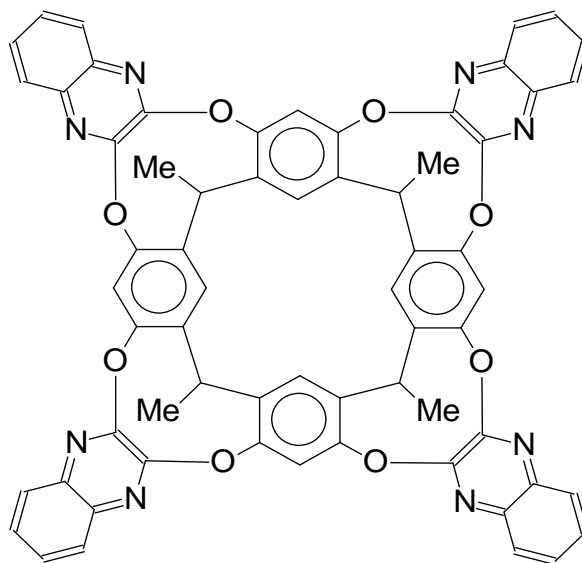
Conformation	<sup>1</sup> H-NMR		
	ArH	-CH <sub>2</sub> -	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Cone	One singlet	One pair of doublets (J = 12 Hz)	One singlets
Partial Cone	Two singlets and two doublets or four singlets (ratio 1:1:1:1)	Two pairs of doublets (J = 12 Hz, ratio 1:1) or one pair of doublets (J = 12 Hz) and one singlet (ratio 1:1)	Three singlets (ratio 1:2:1)
1,2-Alternate	Two singlets (ratio 1:1)	One singlet and two doublets (J = 12 Hz) (ratio 1:1)	One singlet
1,3-Alternate	One singlet	One singlet	One singlet

表一：*p-tert-Butylcalix[4]arene* 各種組構異構物之 <sup>1</sup>H-NMR

由於在常溫時，calix[4]arenes 的四種組態可經由苯環與亞甲基之間的單鍵做自由的旋轉而互換，因此 calix[4]arenes 分子內之中空，並非是固定的，但在實際上若要利用 calix[4]arenes 的分子來進行主客化合物以及酵素模擬的研究時，必須要先將 calix[4]arenes 固定在 "cone" 或 "partial cone" 的結構上。而將組態固定的方法是將 calix[4]arenes 的羥基進行醚化或酯化，使得原有的羥基轉換成為較大的官能基，使其無法往環內方向自由旋轉而固定其組態，這一方面的研究 Gutsche<sup>11</sup> 和 Ungaro<sup>12</sup> 均有相當的報導。另外，也可利用架橋法，將相近的兩個苯環加以固定迫使苯環結構無法自由旋轉；例如 Cram<sup>13</sup> 曾經利用 octahydroxycalix[4]arene 與  $\text{CH}_2\text{ClBr}$  或者是 2,3-chloro-1,4-Diazanaphthalen 反應，可分別得到如結構 7 或結構 8 的化合物，經由  $^1\text{H-NMR}$  光譜的研究，可證明在高溫下其結構亦無法自由翻轉，而這些結果使得 calix[4]arenes 更符合了 "cavitand" 的定義。

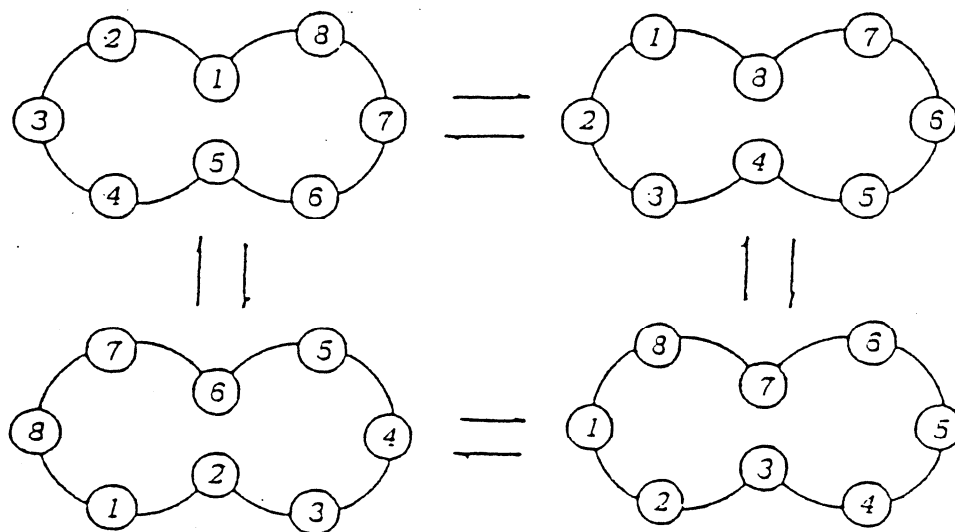


7



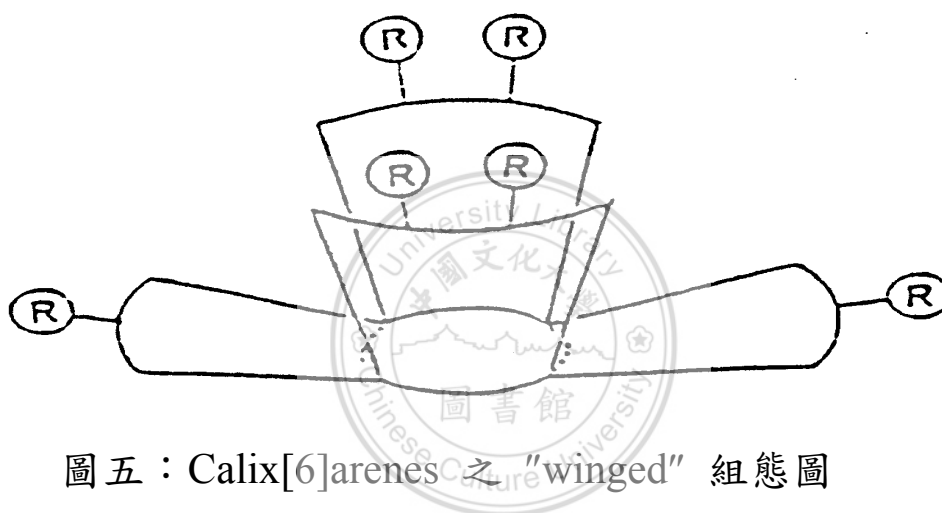
8

至於 calix[8]arenes 的組態，則會因分子內之氫鍵而產生所謂的 "pinched" 現象，由  $^1\text{H-NMR}$  光譜的研究可推論出，其組態可能為兩個 calix[4]arenes 結合在一起，而彼此以如圖四所示之快速轉換方式的組態存在，但其結構則因杯形之中空部分過大而無法利用醚化或酯化法來加以固定。



圖四：Calix[8]arenes 之 "pinched" 現象圖

而 calix[6]arenes 則因為其杯形中空的大小介於 calix[4]arenes 和 calix[8]arenes 之間，所以在將其醚化或酯化後，就會產生比較具有變動性的組態，例如將 *p*-*tert*-butylcalix[6]arene 加以甲基醚化後，會形成 "1,3,5-alternate" 或 "1,4-alternate" 的組態；而在經由 X-ray 結晶的解析中得知，甲基化 calix[6]arenes 的固體會形成 "上，下，外，下，上，外" 而類似於 "1,2,3-alternate" 的組態。如圖五所示之結構：

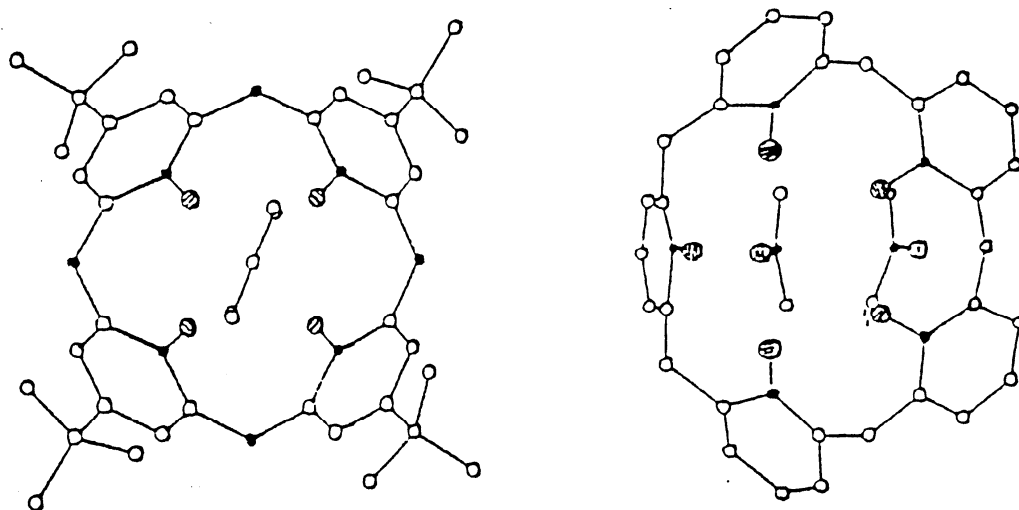


圖五：Calix[6]arenes 之 "winged" 組態圖

## 2-2 Calixarenes 的應用

理論上，一些有機分子或金屬離子會進入 calixarenes 的分子內中空，而形成穩定的複合物。文獻中曾報導過，一些 calixarenes 在進行再結晶時，會和所使用的溶劑分子形成複合物；例如 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene 和甲苯會形成 1：1 的複合物，而 calix[5]arene 會和丙酮形成 1：2 的複合物，如圖六所示。這兩種分

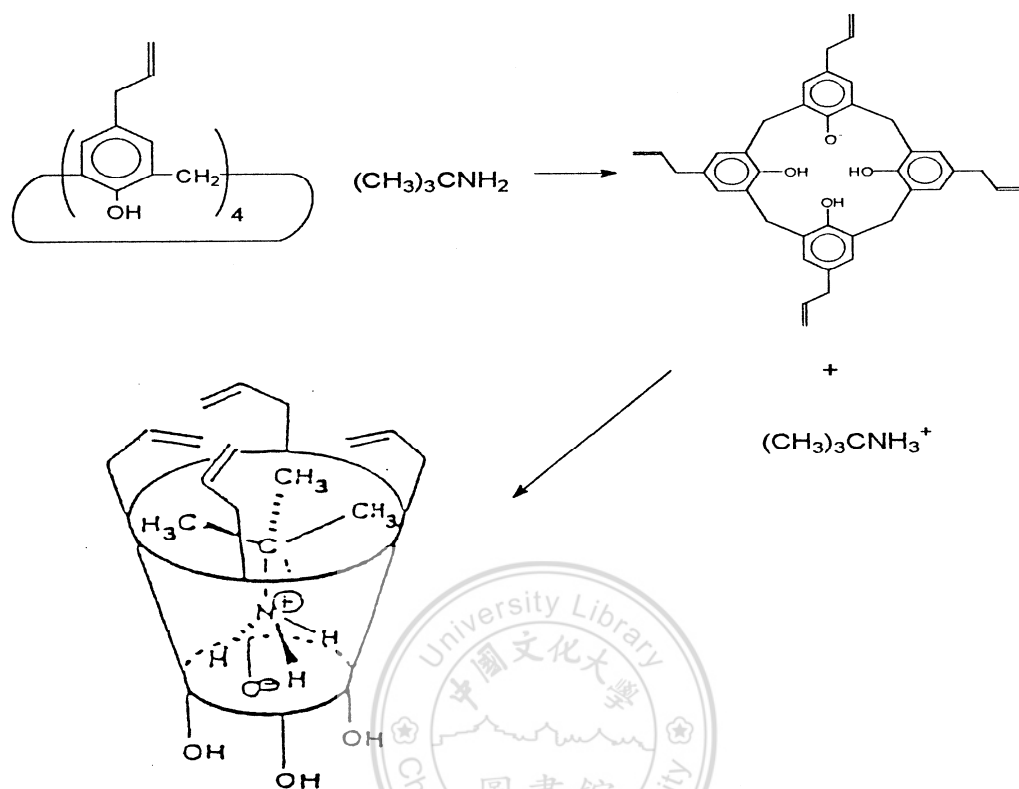
子和溶劑會形成複合物的現象，皆可顯示 calixarenes 主客化合物的特性。



圖六：X-ray 結晶圖 (左圖為 1:1 的 *p-tert-butylcalix[4]arene* 和甲苯之複合物; 右圖為 1:2 的 *calix[5]arene* 和丙酮之複合物)

1987 年，Gutsche<sup>14</sup> 在文獻中提出，*p-allylcalix[4]arene* 和三級丁基胺 (*tert-butylamine*) 在 acetonitrile 中會進行嵌合，且這兩種化合物會以圖七的方式形成複合物。在 NMR 的光譜上可觀察到三級丁基位置上氫的訊號受到 *p-allylcalix[4]arene* 的影響，會由  $\delta$  1.06 降至 (downfield shift)  $\delta$  1.37，而苯環上的氫(ArH)亦相對的受到影響，由  $\delta$  7.1 升至 (upfield shift)  $\delta$  6.7，由這些光譜資料，可證實三級丁基胺確實進入 calixarene 的杯形中空而形成複合物。再經由紫外線光譜及核磁共振光譜的資訊可得知，此一複合物的生成是經由兩個步驟完成的，首先由 calixarene 和三級丁基胺進行酸鹼中和，產生了一對

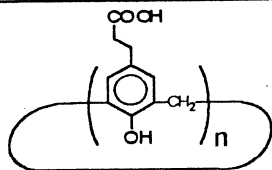
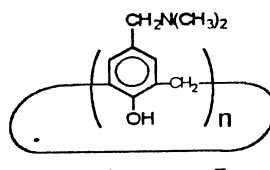

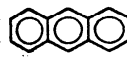
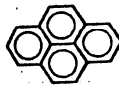
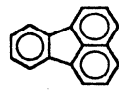
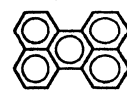
calixarene anion 及 ammonium cation，然後 ammonium cation 再進入分子中空內，而形成所謂的 endo-calix 的複合物。



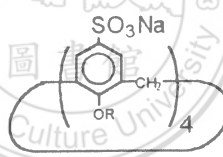
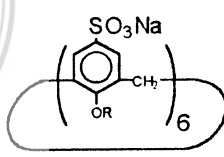
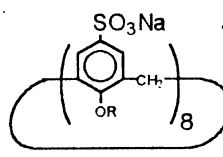
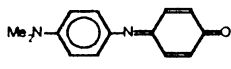
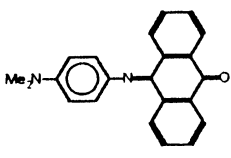
圖七：*p*-Allylcalix[4]arene 和三級丁基胺形成複合物之過程

一般來說，calixarenes 的溶解度皆相當差，僅能溶解於少數的有機溶劑，因此無法直接應用在親水性系統上的研究。針對此一溶解度上的問題，Shinkai<sup>15</sup> 和 Gutsche<sup>16</sup> 分別利用官能基化法來合成出水溶性的 calixarenes，更進一步研究指出此類化合物可與各種不同中性的芳香族分子嵌合，結果如表二和表三所示。由此兩表可得知，大環易和大分子結合而小環則易與小分子結合，藉此可推論出 calixarenes 的嵌合力，會因為杯形中空大小的不同而有所不同的選擇差異性。



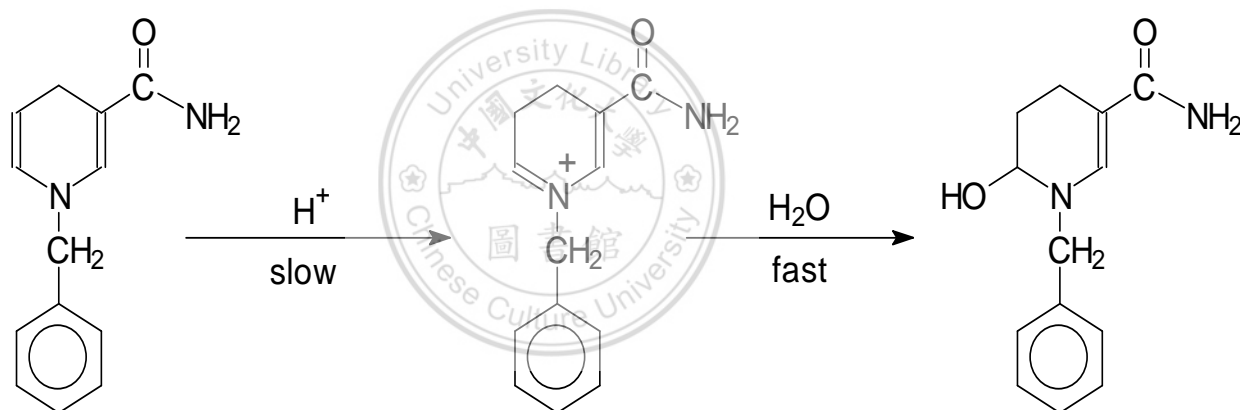
	 n=5      n=6      n=7      n=8				 n=5      n=6      n=7      n=8			
	$3.7 \times 10^3$	$3.7 \times 10^3$	$3.9 \times 10^3$	$6.1 \times 10^2$	$3.3 \times 10^3$	$4.5 \times 10^3$	$3 \times 10^3$	$1.1 \times 10^3$
	$9.1 \times 10^3$	$1.3 \times 10^4$	$1.1 \times 10^4$	$<10^2$	$9 \times 10^3$	$1.6 \times 10^4$	$8.3 \times 10^3$	$<10^2$
	$<10^2$	$<10^2$	$1.1 \times 10^4$	$4.4 \times 10^4$	$<10^2$	$<10^2$	$9 \times 10^3$	$3.6 \times 10^4$
	$4 \times 10^3$	—	$3.6 \times 10^3$	$1.4 \times 10^4$	$2 \times 10^3$	$4 \times 10^3$	$3 \times 10^3$	$1.5 \times 10^4$
	$<10^2$	$<10^2$	$9 \times 10^3$	$8.4 \times 10^3$	$<10^2$	$<10^2$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^4$

表二：水溶性 calixarenes 和各種芳香族分子之結合係數(Ka)

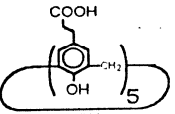
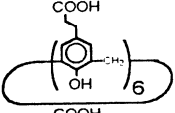
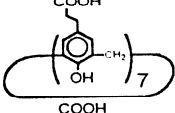
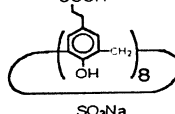
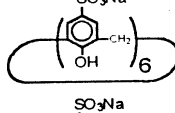
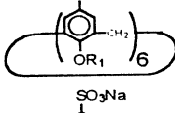
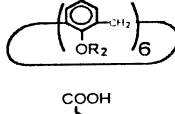
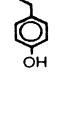
	 4	 6	 8
 $\Delta pK_a$	<b>1.68</b>	<b>1.75</b>	<b>0.73</b>
$10^{-3} \cdot K^+ (M^{-1})$	<b>47.2</b>	<b>55.7</b>	<b>13.5</b>
 $\Delta pK_a$	<b>1.02</b>	<b>0.54</b>	<b>2.84</b>
$10^{-3} \cdot K^+ (M^{-1})$	<b>1.82</b>	<b>9.30</b>	<b>15.0</b>

表三：Calixarenes 之複合物的 pKa 差值及鍵結常數 ( $k^+$ )

Shinkai 和 Gutsche 同時也利用 *p*-sulfonatocalixarenes<sup>15</sup> 及 *p*-carboxyethyl calixarenes<sup>16</sup> 對 N-benzyl-4-dihyronicotinamide (BNAH) 進行酸性水合反應的研究，如流程一所示。結果顯示出 calixarenes 不但可與 BNAH 作用，而形成 endo-calix 的複合物，更具有催化 BNAH 水合之效用，其中以六環化合物的催化能力最強，其結果如表四所示，由這些結果更證實 calixarenes 可作為研究主客化合物或體外酵素模擬之功用。

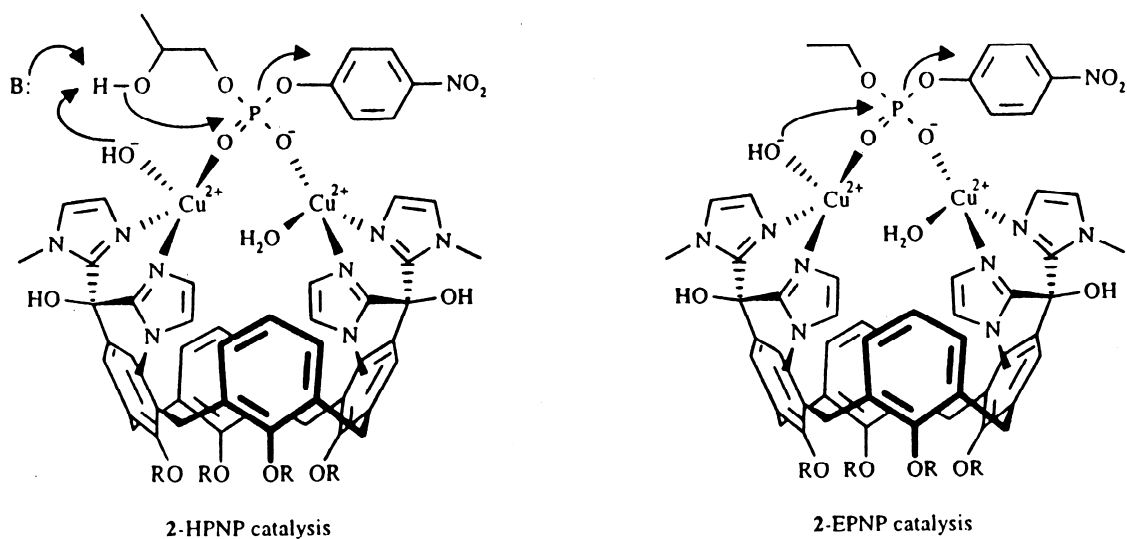


流程一：BNAH 之酸性水合反應之反應機構

Catalyst	$k_1, 10^4 s^{-1}$	$k_e, 10^4 s^{-1}$	$k_d, 10^4 s^{-1}$
	11	13	3800
	17	31.9	880
	4.4	6.9	5000
	46.2	131	564
	26.6	47.5	1340
	0.36	3.08	287
	3.31	6.23	2160
	0.2	---	---

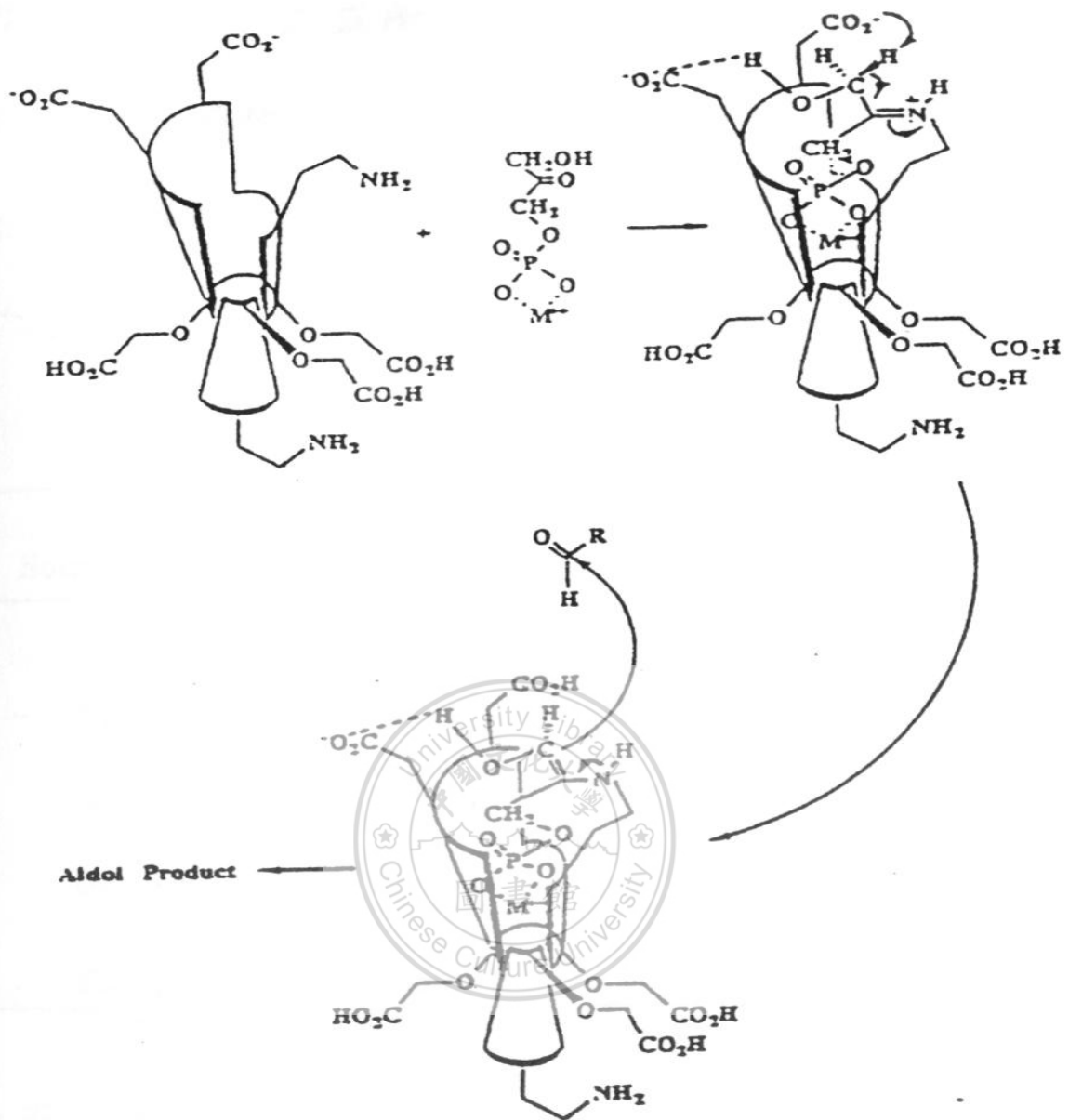
表四：以 calixarenes 為催化劑對 BNAH 之酸性水合係數

Reinhoudt<sup>17</sup> 更提出將特定官能基之 calix[4]arene 和一個含有金屬 Cu(II) 配位的硝基苯磷酸酯 (nitrobenzene phosphate) 分子互相結合，來模擬生化上一種含金屬酵素 (metalloenzyme) 的磷酸酯基轉移反應，以便於用在實驗室內進行 RNA 酯基的交換 (trans-esterfication) 及 DNA 水解的研究，如圖八所示：



圖八：Calixarenes 與 HPNP 及 EPNP 反應機制

對於另一種利用 calixarenes 作為人工酵素的模擬研究上，Gutsche 曾提議將特定官能基化後的 calixarene 和一個含有金屬配位的二羥基丙酮磷酸酯 (dihydroxyacetone phosphate) 作用，以模擬生化上醛縮酵素 (aldolase) 之縮合反應，來達到合成葡萄糖的目的，如圖九所示；因此在理論上，如果能對 calix[4]arenes 的空洞周圍給予更多種不同的官能基化，將可以模擬更多種類的生物酵素。



圖九： Calixarenes 在酵素模擬上之應用

Izatt<sup>18</sup> 曾利用不同環數的 *p*-*tert*-butylcalixarenes 和金屬離子的結合做透水性轉移的研究，其結果如表五所示。發現在中性溶液中，這些 calixarenes 並沒有轉移陽離子的能力；但在鹼性溶液中，

calixarenes 顯示出其轉移陽離子的能力，且對陽離子有  $\text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$  的選擇性。

Source Phase	<i>p</i> -tert-butylcalix[n]arene		
	4	6	8
LiOH	-----	10 ±1	2.0 ±0.2
NaOH	1.5 ±0.4	13 ±2	9 ±2
KOH	0.4 ±0.1	22 ±3	10.0 ±0.4
RbOH	5.6 ±0.7	71 ±8	340 ±20
CsOH	260 ±90	810 ±10	1200 ±90

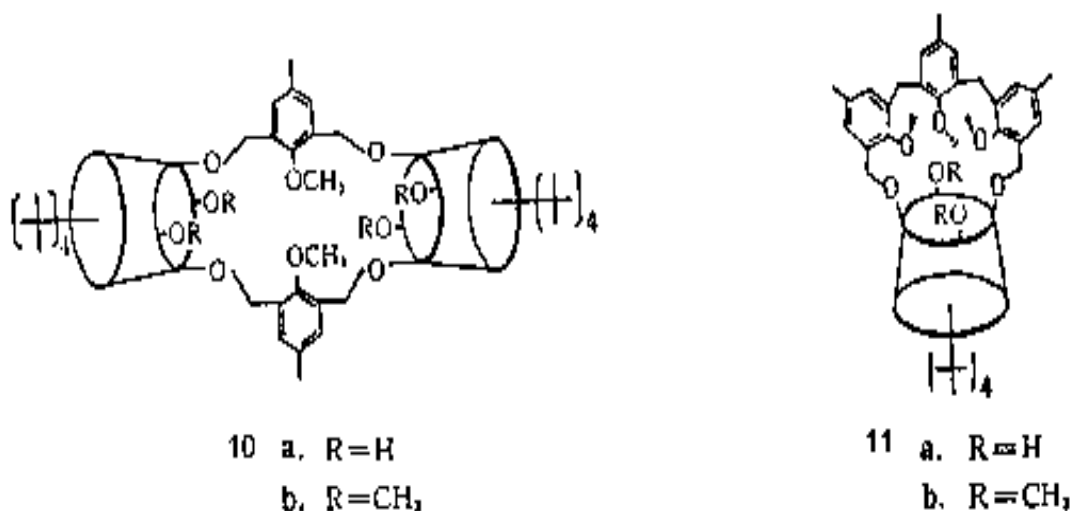
表五：鹼性溶液中 *p*-tert-butylcalixarenes 對陽離子的轉移常數 (單位:  $10^8$  moles/sec · m<sup>2</sup>)

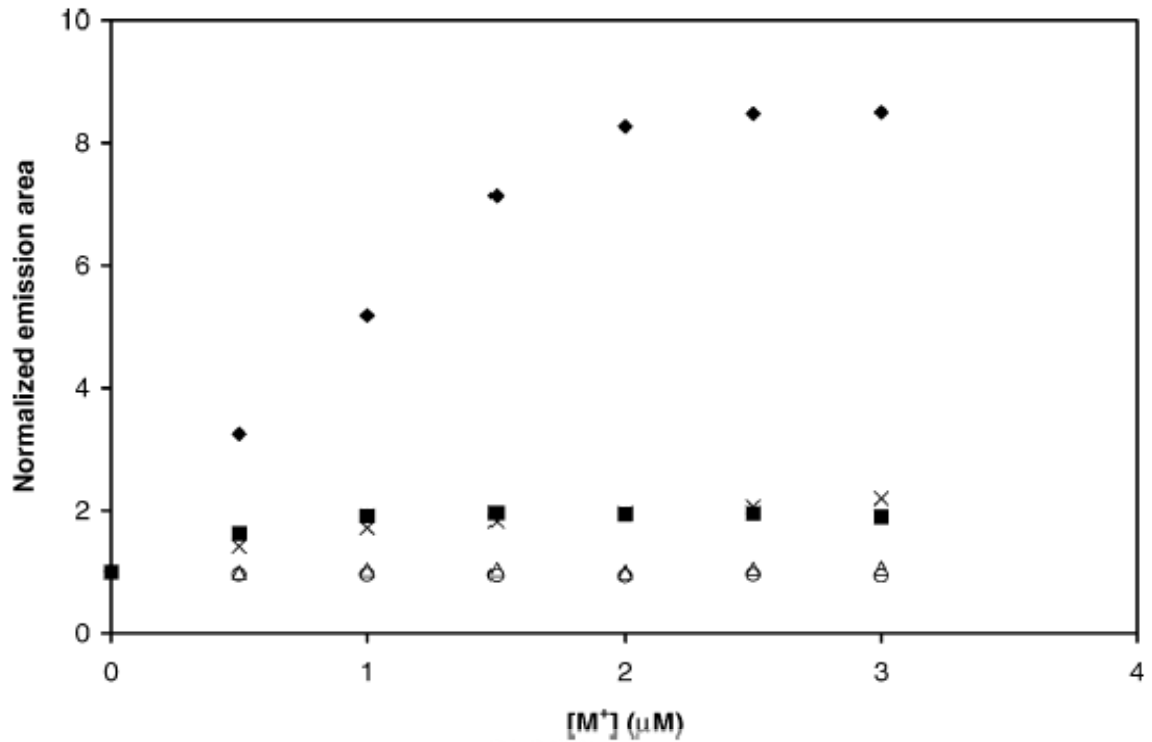
Zhong<sup>19</sup> 也曾利用下緣含有類似冠狀醚分子團之 *p*-tert-butylcalix[4]arenes 和不同金屬離子做離子轉移的研究，其結果如表六所示。從表中數據可以發現，在 calix[4]arenes 分子下緣鍵結有 crown ether 的化合物 **11a** 和 **11b**，對於  $\text{K}^+$  之選擇性遠大於  $\text{Na}^+$  及  $\text{Li}^+$ ，由於 crown ether 鍵結於兩個不同 calix[4]arenes 分子下緣的化合物 **10a** 和 **10b**，可能因為分子內的空間過大，導至於沒有明顯的選擇性變化。同樣的，McGimpsey<sup>20</sup> 亦在文獻上報導過，對鹼金族

陽離子( $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ )而言，可以利用 azacrown calix[4]arene 來進行螢光檢測，發現這些 calix[4]arenes 不但會和鉀離子生成 1:1 的錯化合物，且其選擇性大於  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$  ( $\log K_{\text{K,Na}} \sim \log K_{\text{K,Li}} \leq -3.5$ )，如圖十所示。因此，若溶液中有  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  等這三種離子時，應可利用這二個方法來檢測出  $\text{K}^+$  離子。

Host	$K_a \times 10^{-3}, \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$			
	$\text{Li}^+$	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{NH}_4^+$
<b>10a</b>	1.2	0.9	1.1	0.9
<b>10b</b>	52.6	61.8	32.5	22.5
<b>11a</b>	2.2	2.3	30.0	49.6
<b>11b</b>	15.0	14.7	93.7	21.8

表六：Calixarene crown ethers 與金屬離子之結合能力  
(Association Constants,  $K_a$ )

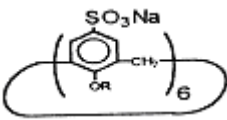
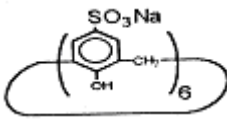
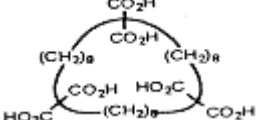




圖十：Calix[4]arene 和鹼金屬陽離子 Li (○), Na (△), K (◆), Rb (■), Cs (×) 在不同濃度下之吸收能力

Shinkai<sup>21</sup> 的研究也指出利用水溶性的 *p*-sulfonatocalixarenes 萃取海水中的  $\text{UO}_2^{2+}$ ，得到了結合的穩定常數約為  $10^{18}$ - $10^{19}$   $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ，相對於其它金屬而言，這種 calixarene 與  $\text{UO}_2^{2+}$  之結合選擇比約為  $10^{12}$ - $10^{17}$ ，如表七所示。這結果顯示了此種 calixarene 對  $\text{UO}_2^{2+}$  有較高的穩定性和選擇性，所以此特性可應用在  $\text{UO}_2^{2+}$  的回收上。



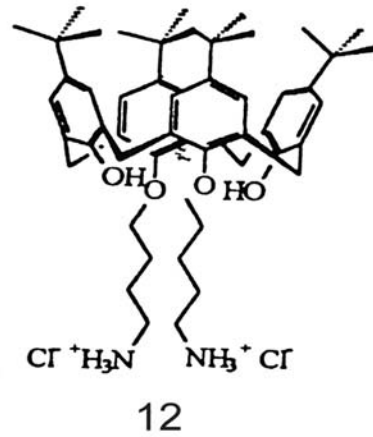
Metal			
UO <sub>2</sub> <sup>2+</sup>	19.2	18.7	16.4
Mg <sup>2+</sup>	-	-	-
Ni <sup>2+</sup>	2.2	3.2	-
Zn <sup>2+</sup>	5.5	5.6	-
Cu <sup>2+</sup>	8.6	6.7	-

表七：水溶性 calixarenes 對金屬離子之穩定

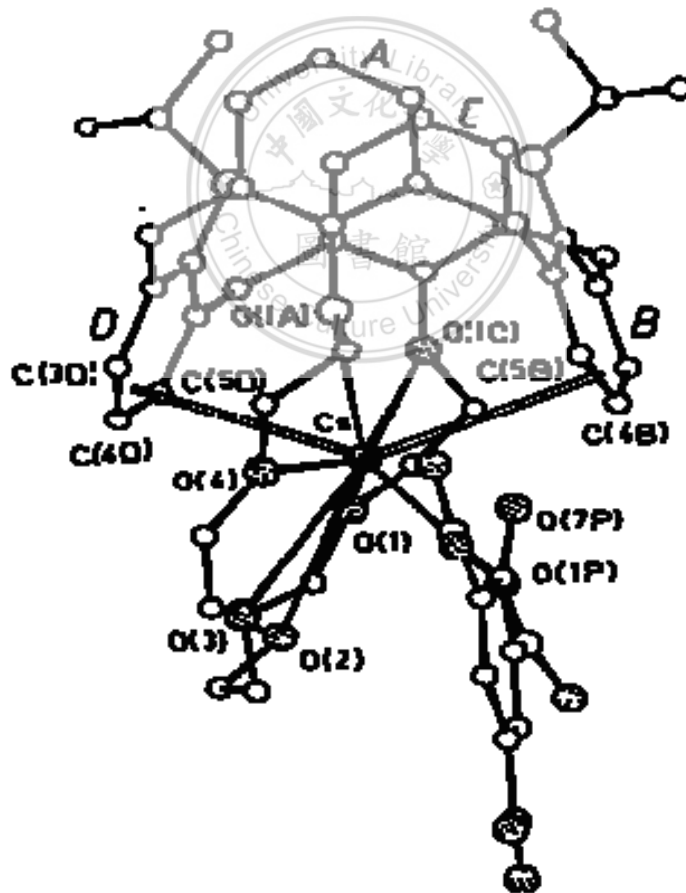
常數(stability constant, log k)

相對的，Aeungmaitrepirom<sup>22</sup> 則發現到 diammoniumcalix[4]arenes (12) 在酸性溶液中對 Se(VI) 有較高的選擇性，如表八所示。此外在 R. Ungaro<sup>23</sup> 利用 25,27-bis(2-propyloxy)-calix[4]arene-crowns-6 來對 Cs<sup>+</sup> 進行萃取研究時，從 X-ray 單晶的分析上，發現到 Cs<sup>+</sup> 離子包含在以 "1,3-alternate" 組態存在之 calix[4]arene 的結構中，如圖十一所示。

pH	% extraction of Se(VI)
2.6	97
3.0	93
4.5	90
7.6	0

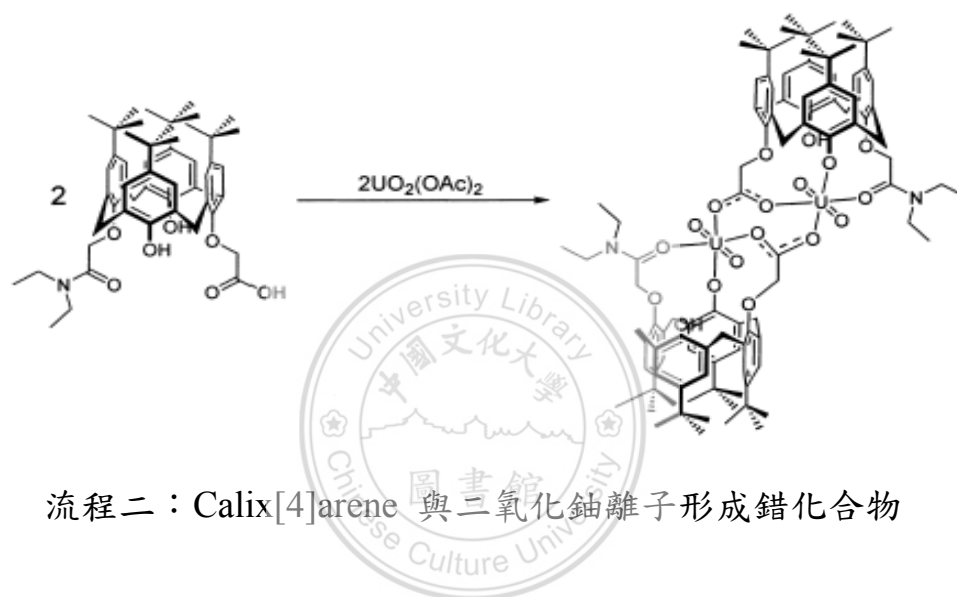


表八：Diammoniumcalix[4]arenes 在不同的 pH 值  
對 Se(VI) 之萃取能力 (%)



圖十一：25,27-Bis(2-propoxy)-calix[4]arene-crowns-6 和  
Cs 離子複合物的 X-ray 結構。

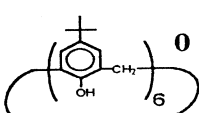
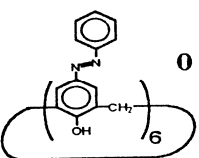
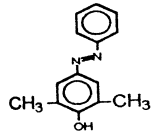
而在 Duncan<sup>24</sup> 文獻中報導，利用包含有下緣官能基化之 calix[4]arene 的 PVC 薄膜，可檢測並追蹤廢水中鈾的含量；同時，在使用離子選擇電極 (ISEs) 進行檢測時，發現溶液在 pH 7.0 時，calix[4]arene 可最有效的與二氧化鈾離子形成錯化合物，如流程二所示，而其檢測極限大約是 1 ppm。



Jain<sup>25</sup> 在文獻上報導，上緣官能基化的 calix[4]arenes 可有效的鍵結到聚合物上，而這類鍵結有 calix[4]arenes 的聚合物，可分離出 La(III)、Ce(III)、Th(IV)、U(VI) 等四種離子，且對不同離子在不同的 pH 值下有最大的吸收能力，例如在 pH 2.5-4.5 中，對 Th(IV) 的分離效果最好；在 pH 5.5-7.0 中，對 U(VI) 的分離效果最好；在 pH 6.5-8.5 中，對 La(III) 和 Ce(III) 的分離效果最好，由上述例子中，更可證明出 calixarenes 在核能科技上，可以應用於放射性元素的萃

取，此種現象大大提高了 calixarenes 的利用價值。

Nomura<sup>26</sup> 曾報導，將 *p*-*tert*-butylcalix[6]arene，*p*-phenylazocalix[6]arene 及 4-phenylazo-2,6-dimethylphenol 與金屬離子做嵌合研究，其結果如表九所示，由金屬硝酸鹽類被萃取的百分比，可看出上述三種配位體和各種金屬離子之不同的結合性，在這當中偶氮化合物 4-phenylazo-2,6-dimethylphenol 與各種金屬鹽類均有不錯的萃取，而 *p*-*tert*-butylcalix[6]arene 均無法和各種金屬離子互相結合，但在經由偶氮化後的 calix[6]arenes 卻可選擇性的和 Ag<sup>+</sup>、Hg<sup>+</sup> 及 Hg<sup>2+</sup> 等三種金屬離子來結合，因此這種偶氮化的 calix[6]arenes 可能會對一些特定的重金屬離子具有萃取作用。

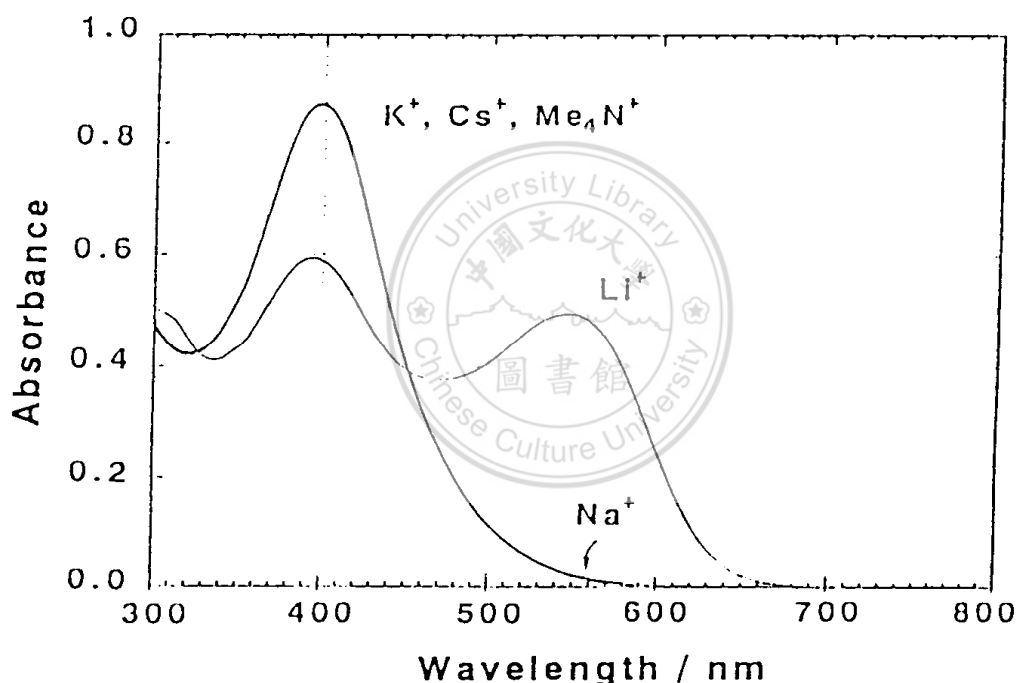
Ligand	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup>	Ag <sup>+</sup>	Hg <sup>+</sup>	Hg <sup>2+</sup>	Cr <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup>	Cd <sup>2+</sup>	Al <sup>3+</sup>
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	22	8	18	0	0	0	0	0	0
	31	7	35	23	31	32	29	26	24	28	31	26

表九：Extraction of metal picrates with ligands (%)

而經由偶氮化後的 calixarenes，因分子上具有偶氮基發色團，故

當 calixarenes 和小型分子或金屬離子形成複合物時，其發色團的可見光吸收光譜，可能會因複合物的形成而有所變化，如此應可藉由顏色的改變來判定特定小型分子或金屬離子的存在與否。

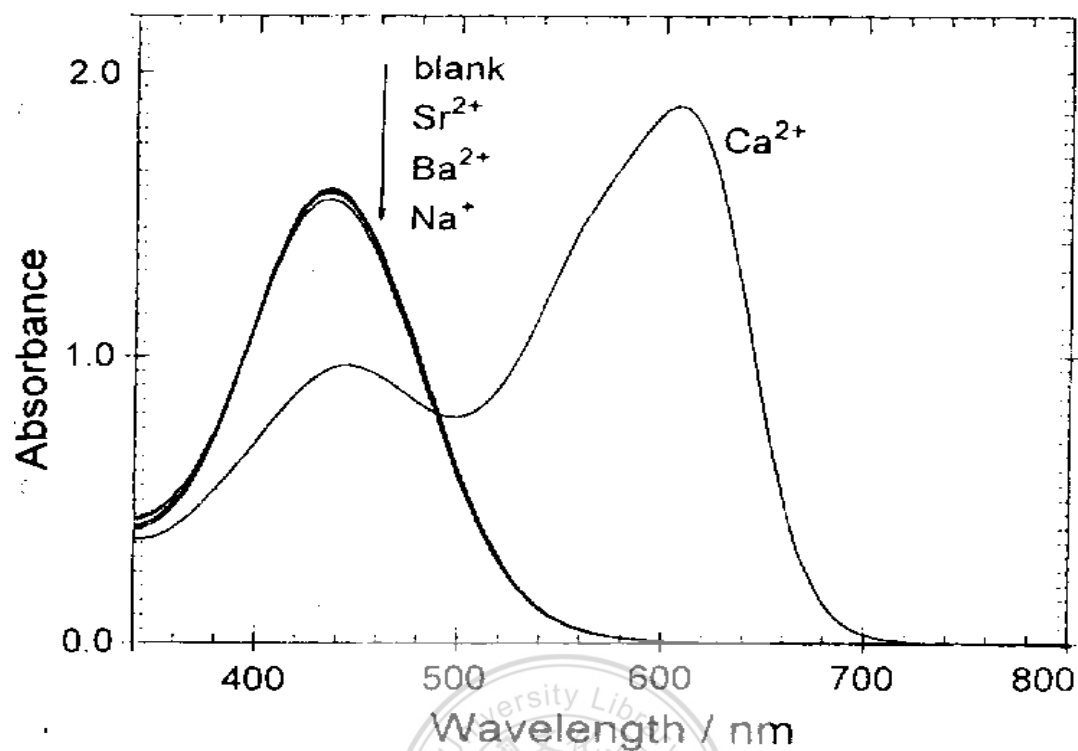
Shinkai<sup>27</sup> 便針對此偶氮化之 calix[4]arenes 的 UV 吸收光譜做研究，而發現到單偶氮化的 calix[4]arenes 除了 Li<sup>+</sup> 外，對於其他一些單價之陽離子均缺乏結合能力，如圖十二所示。



圖十二：單偶氮化的 calix[4]arenes 在二氯乙烷中的 UV 吸收光譜

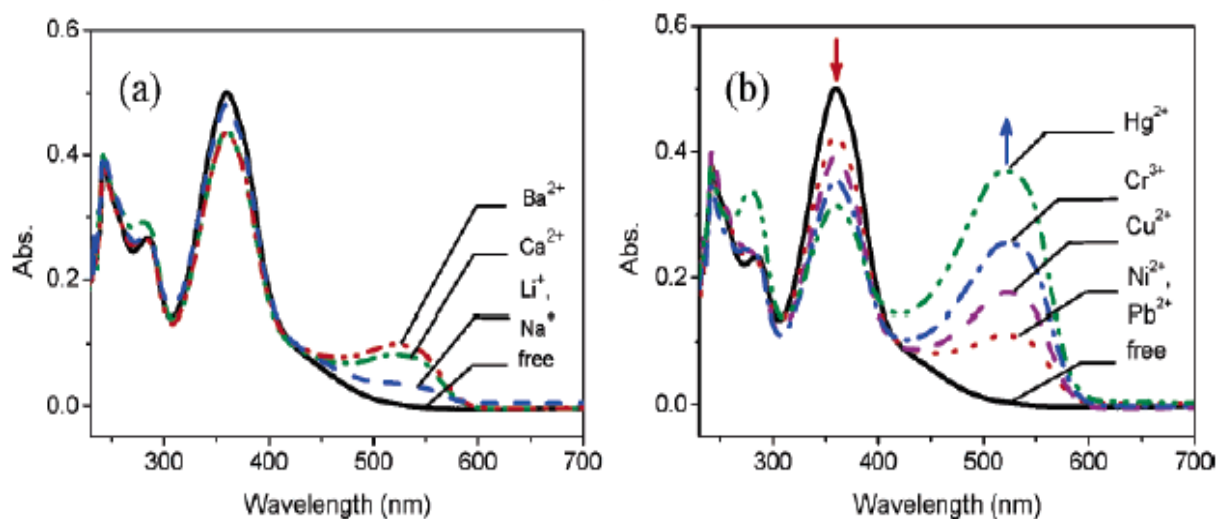
Chang<sup>28</sup> 也曾報導 1,3-雙偶氮化的 calix[4]arenes 於 pH=7 的中性溶液中，對 Sr<sup>2+</sup>、Ba<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Na<sup>+</sup> 和 K<sup>+</sup> 沒有結合能力，但對 Ca<sup>2+</sup> 離子則有非常高的結合力，如圖十三所示。故這一類型之偶氮化的 calix[4]arenes 應可利用在複合陽離子系統中以檢測及分離出特定的

陽離子。



圖十三：偶氮化的 calix[4]arenes 在 pH 7 中萃取金屬氯化物水溶液的

UV 吸收光譜;  $[\text{Ca}^{2+}] = 0.05\text{M}$ ,  $[\text{Sr}^{2+}] = [\text{Ba}^{2+}] = [\text{Na}^+] = 0.1\text{M}$



圖十四：偶氮化的 calix[4]arenes 加入各金屬氧化物

水溶液後的 UV 光譜改變

同樣的在 2005 年時， Chung<sup>29</sup> 和其工作夥伴合成出數種具有偶氮基發色團的 calixarenes，並在鹼性條件下對各種不同的金屬離子做嵌合研究，研究發現  $\text{Hg}^{2+}$  的結合能力最好，如圖十四。Chung 並推測出其結合後可能之構型，如圖十五。



圖十五：推測加入  $\text{Hg}^{2+}$  偶氮化 calix[4]arenes 其構型

而在 1998 年，J. Cheng<sup>30</sup> 曾在文獻上報導，當在進行毛細管電泳分離的研究時，如果在電泳液中加入水溶性的 *p*-sulfonatocalix[4]arene 時，可針對 nitrophenol、benzenediol 和 aminophenol 的三種 *o*-, *m*-, 及 *p*- 的異構物進行有效的分離；而文

獻中同時指出，當 calixarene 的濃度增加時，毛細管電泳的解析度也隨著提高，而在最佳的分離條件下，其分離的理論板數可高達  $3.0 \times 10^5$  plates/m。

