

第二章 Calixarenes 的應用

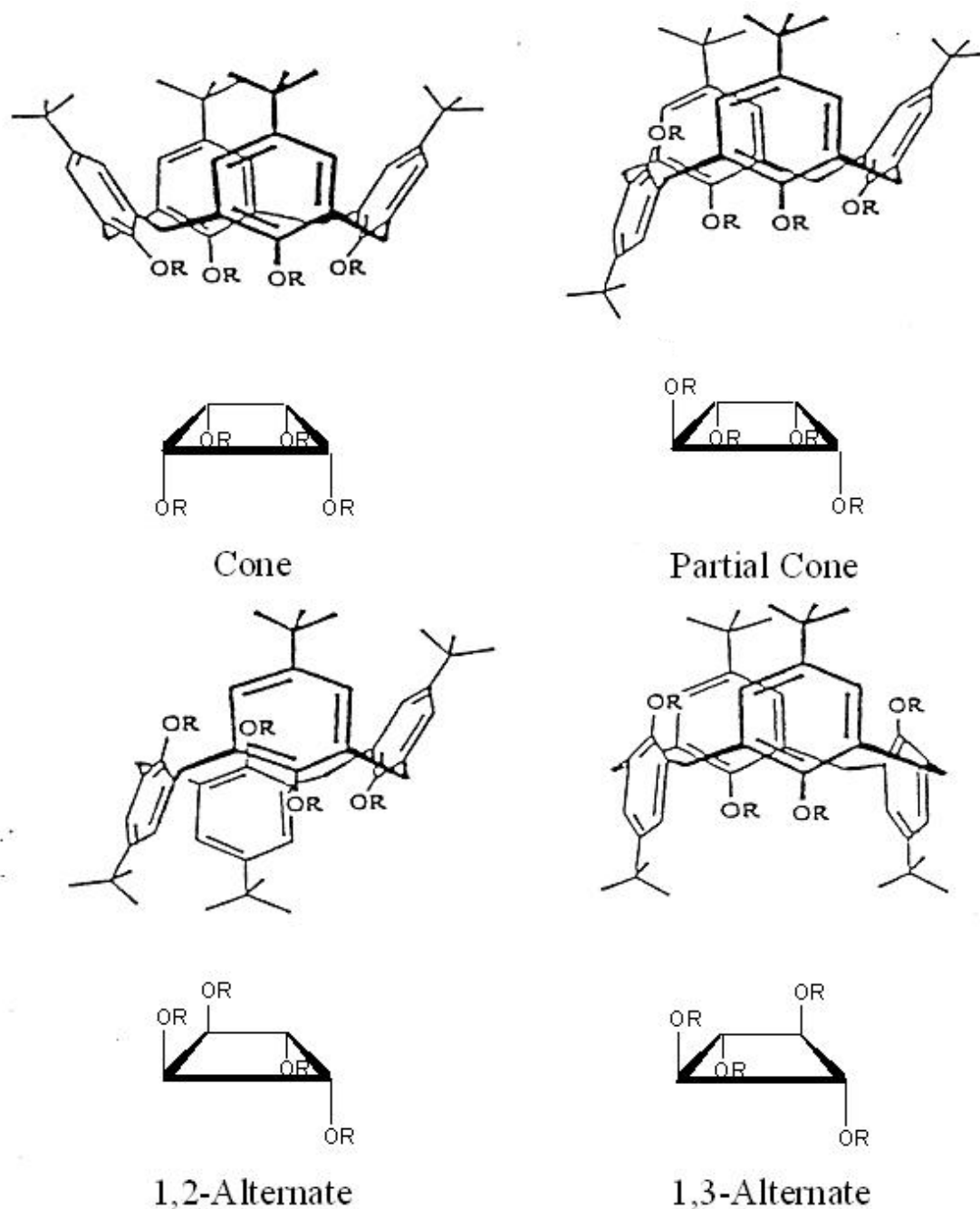
D. J. Cram¹⁰ 曾廣義的把具有分子內中空且可以與離子或分子形成複合物的人工合成體，定義為"Cavitand"，而 calixarenes 亦可被認定為 cavitand 類型的化合物。Calixarenes 本身的結構具有一上寬下窄的杯形中空構型，但由於其分子結構底端具有酚的羥基，使其分子化合物除了具有厭水性的區域外，亦具有親水性的區域；而且 calixarenes 的杯形中空會因環數的增加而變廣，也會因為 calixarenes 對位上的取代基不同而造成杯形的深淺不同，更可因環狀化合物的組態上的差異而造成不同形狀的杯形中空；所以理論上，我們可以利用這種 calixarenes 化合物，來針對各類分子選擇性的結合，進而進行主客化合物與酵素模擬的研究。

2-1 Calixarenes 的組構異構物

Cornforth⁴ 曾在文獻中指出，calix[4]arene 具有四種穩定的結構組態；而 Gutsche¹¹ 則將這四種組態明確定義為 "cone"，"partial cone"，"1,2-alternate" 和 "1,3-alternate"，如圖三所示。

Kammerer⁵ 和 Munch⁶ 在研究 *p*-tert-butylcalix[4]arene 的 ¹H-NMR 動力光譜時，於光譜圖中發現在常溫或高溫時，其亞甲基氫

(ArCH₂Ar) 之訊號通常為單一波峰 (singlet)；但在低溫時，則會形成一對雙波峰 (doublet)。



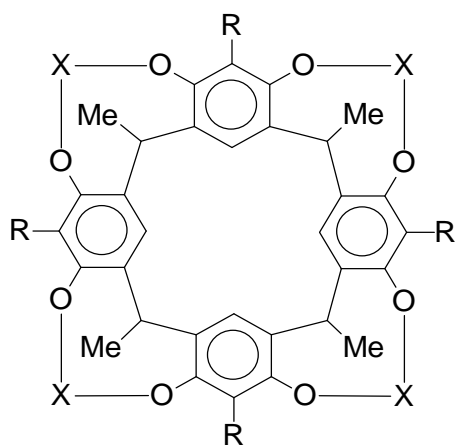
圖三：Calix[4]arene 的四種組態異構物

於此現象中說明了，在高溫時，因分子內氫鍵被破壞，而使得 calix[4]arene 的四種組態會同時存在，並且會快速的轉換，所以光譜中只會顯示出一個單峰；但在低溫時，分子內的氫鍵，則會使 calix[4]arene 以穩定的 "cone" 組態存在，因此顯示出一對雙峰。而 Gutsche 對 *p-tert-butylcalix[4]arene* 的各種組態在核磁共振光譜中做了更進一步的理論及探討，在對稱性的考量下，得到如表一的結論：

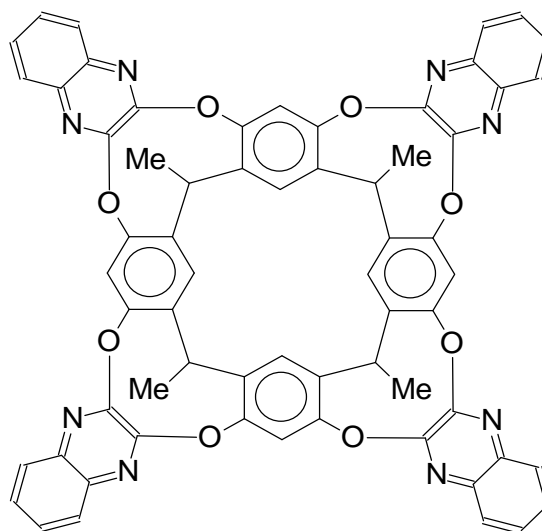
Conformation	¹ H-NMR		
	ArH	-CH ₂ -	-C(CH ₃) ₃
Cone	One singlet	One pair of doublets (J = 12 Hz)	One singlets
Partial Cone	Two singlets and two doublets or four singlets (ratio 1:1:1:1)	Two pairs of doublets (J = 12 Hz, ratio 1:1) or one pair of doublets (J = 12 Hz) and one singlet (ratio 1:1)	Three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

由於在常溫下，這四種組態可以經由苯環與亞甲基之間的單鍵做自由的旋轉而進行互換，這使得 calix[4]arenes 無法得到一個固定形狀的中空構型。因此，如果要在常溫下進行主客化合物和酵素模擬的研究，必須先將 calix[4]arenes 固定在 "cone" 或 "partial cone" 的組態上。一般固定組態的方法，是將 calix[4]arenes 中酚的羥基進行醚化或酯化反應，而使得其原來的羥基轉換成較大的官能基，以此限制羥基向環內做自由的旋轉，對於此固定法，Gutsche¹¹ 和 Ungaro¹² 皆有詳盡的研究；除此之外，亦可利用架橋法，將其相近的兩個苯環加以固定，迫使苯環結構無法利用單鍵自由的旋轉而固定其組態，例如 Cram¹³ 曾利用 octahydroxy-calix[4]arene CH_2ClBr 或 2,3-chloro-1,4-diazanaphthalene 進行反應，分別得到如結構 7 及結構 8 的化合物；這些化合物經由 $^1\text{H-NMR}$ 光譜的量測，可證明在高溫下苯環結構亦無法進行自由翻轉，這些結果使得 calix[4]arenes 更符合了 "cavitand" 的定義。



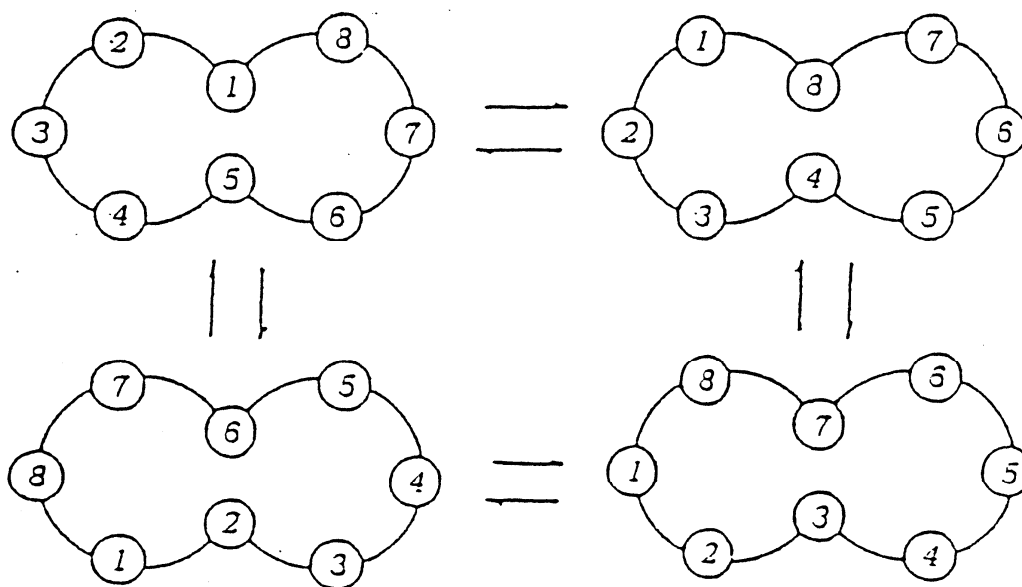
7



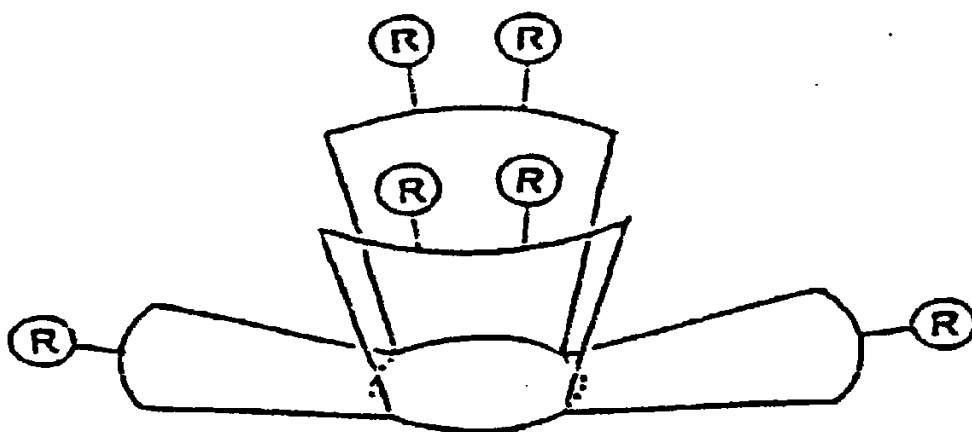
8

至於 calix[8]arene 的組態在經由 $^1\text{H-NMR}$ 光譜的研究推論，得知因分子內的氫鍵，而產生所謂的 "pinched" 現象，其組態可能類似兩個 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構存在；但 calix[8]arenes 的組態即使對其進行醚化或酯化反應，都因為其杯形中空過大，而無法加以固定。至於 calix[6]arenes 亦是因分子內之氫鍵，而得到如圖五所示的組態，因為其杯形中空的大小是介於 calix[4]arenes 和 calix[8]arenes 之間，所以將其醚化或酯化，便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，在 X-ray 結晶的解析中可得知，六甲基醚化 calix[6]arene 的固體會形成 "上，下，外，下，上，外" 類似於 "1,4-alternate" 的組態。



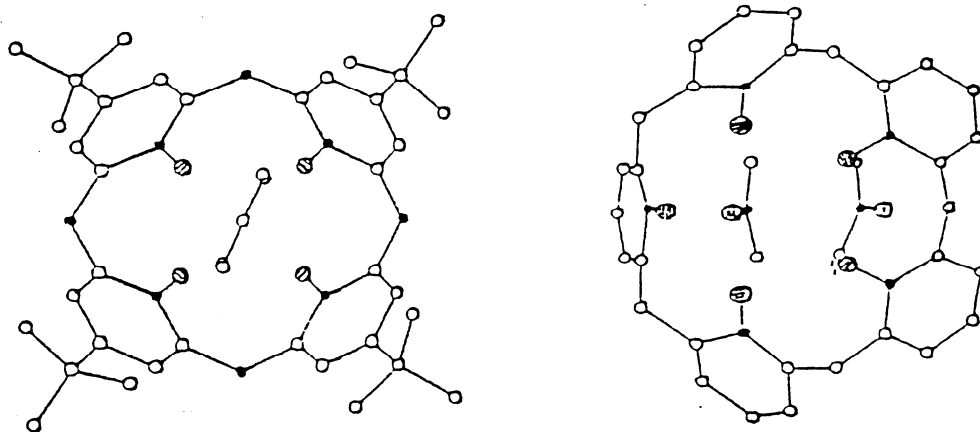
圖四：Calix[8]arenes 的 "pinched" 現象圖



圖五：Calix[6]arenes 之 "winged" 組態圖

2-2 Calixarenes 的應用

理論上，當一些有機分子或金屬離子進入 calixarenes 的分子中空內時，會形成穩定的複合物。在文獻中報導，calixarenes 會與再結晶時所使用的溶劑分子會形成複合物；例如 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene 和甲苯會形成 1 : 1 的複合物，而 calix[5]arene 則會和丙酮形成 1 : 2 的複合物，如圖六所示。

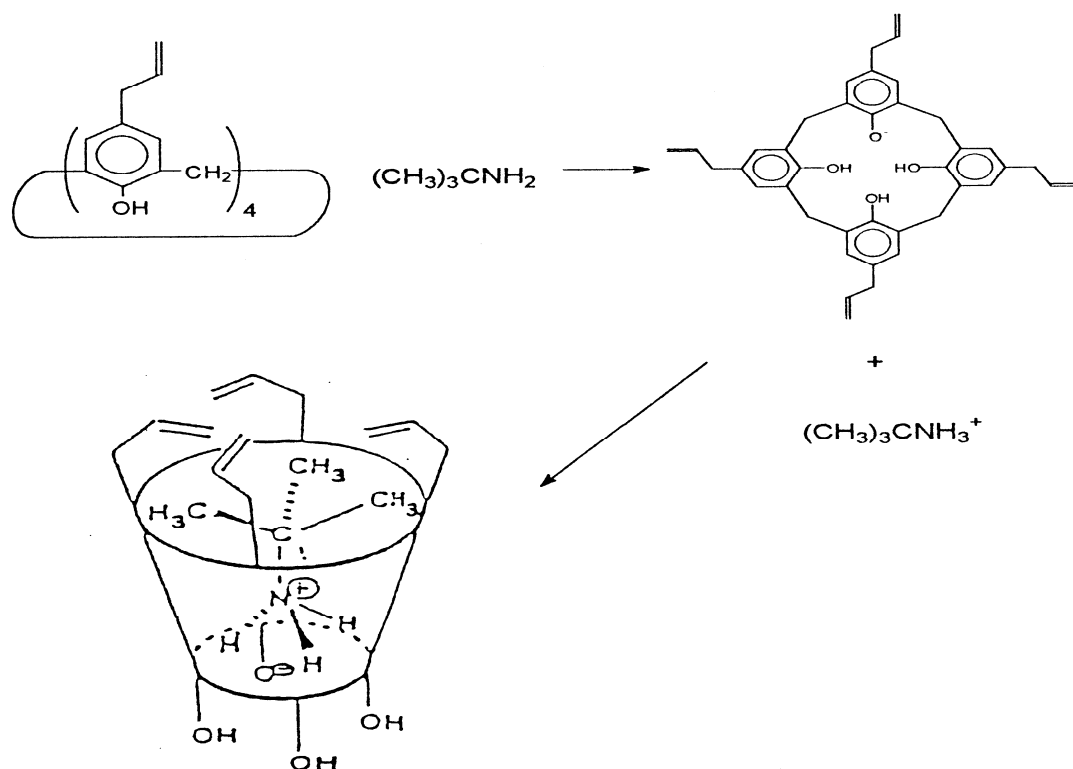


圖六：X-ray 結晶圖 (左為 1 : 1 的 *p*-*tert*-butylcalix[4]arene 和甲苯之複合物; 右為 1 : 2 的 calix[5]arene 和丙酮之複合物)

此兩種與溶劑分子形成穩定複合物的結果，顯示 calixarenes 的分子內中空具有能與特定的分子或離子形成主客化合物的特性。

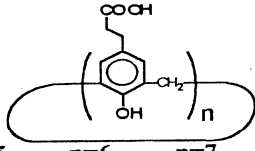
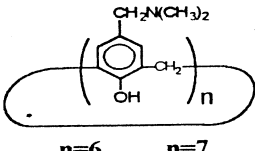



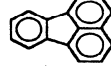

1987年，Gutsche¹⁴ 在文獻中報導，*p*-allylcalix[4]arene 和三級

丁基胺 (*tert*-butylamine) 在 acetonitrile 中反應，而進行嵌合的現象，這兩種化合物形成的複合物，如圖七所示。在核磁共振的光譜上，可觀察到三級丁基上氫的訊號，因受到 *p*-allylcalix[4]arene 的影響，而會由 δ 1.06 降至 (downfield shift) δ 1.37，而苯環上的氫亦會相對受到三級丁基胺的影響，而由 δ 7.1 升至 (upfield shift) δ 6.7，由這些光譜資料，可證實三級丁基胺的確與 calixarene 的杯形中空形成嵌合而產生複合物。再經由紫外線光譜及核磁共振光譜可得知，此一複合物的生成，是先由 calixarene 和三級丁基胺進行酸鹼中和反應，產生一對 calixarene anion 及 ammonium cation，然後 ammonium cation 在進入分子中空內，而形成所謂的 endo-calix 的複合物。

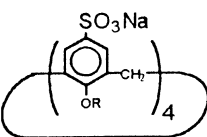
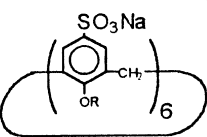
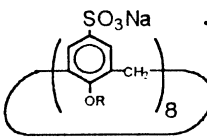
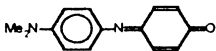
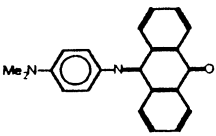


圖七：*p*-Allylcalix[4]arene 和三級丁基胺形成複合物之過程

一般來說，calixarenes 的溶解度都相當差，只能溶於少數的有機溶劑中，因此在研究親水性系統上有相當的困難。對於此溶解度的問題，Shinkai¹⁵ 和 Gutsche¹⁶ 曾分別利用官能基化法，合成出具有水溶性的calixarenes，並進一步的研究此類化合物和各種不同中性分子的嵌合現象，其結果如表二和表三所示。

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

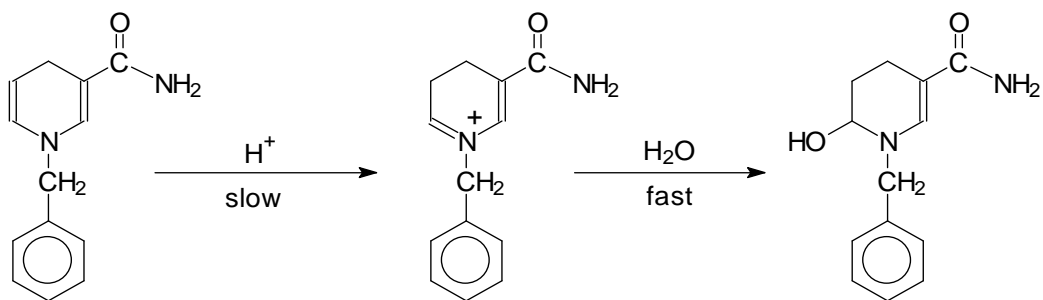
表二：水溶性 calixarenes 和各種芳香族分子之結合係數 (Ka)

				
	ΔpK_a	1.68	1.75	0.73
	$10^{-3} \cdot K^+ (M^{-1})$	47.2	55.7	13.5
	ΔpK_a	1.02	0.54	2.84
	$10^{-3} \cdot K^+ (M^{-1})$	1.82	9.30	15.0

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

由這兩個表可得知，calixarenes 會因為杯形中空的大小而對不同分子有選擇性，進而產生嵌合能力的差異，而其選擇性則是大環和大分子結合而小環和小分子結合。

Shinkai 和 Gutsche 並同時利用 *p*-sulfonatocalixarenes¹⁵ 及 *p*-carboxyethyl calixarenes¹⁶ 對 N-benzyl-4-dihydronicotinamide (BNAH) 進行酸性水合反應的研究，如流程一所示。結果顯示出 calixarenes 不但可以與 BNAH 作用形成 endo-calix 的複合物，而且還具有催化 BNAH 水合的效用，其中又以六環化合物的催化能力最強，如表四所示，這些結果更顯示 calixarenes 可作為研究酵素模擬之用。

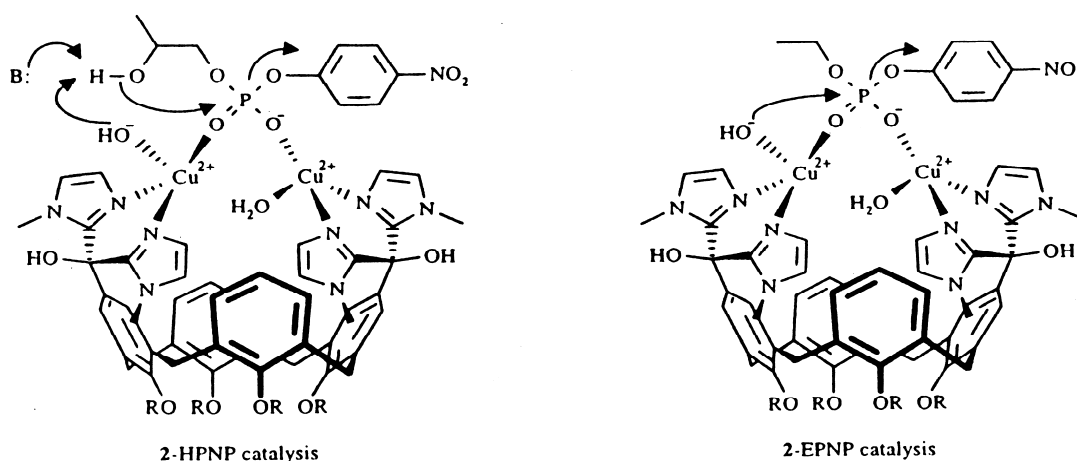


流程一：BNAH 之酸性水合反應之反應機構

Catalyst	$k_1, 10^4\text{s}^{-1}$	$k_c, 10^4\text{s}^{-1}$	$k_2, 10^4\text{s}^{-1}$
	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

Reinhoudt¹⁷ 提出將特定官能基的 calix[4]arene 和一個含有金屬 Cu(II) 配位的硝基苯磷酸酯 (nitrobenzene phosphate) 分子相結合，以模擬生物中一種含有金屬的酵素 (metalloenzyme) 對磷酸酯基之催化轉移反應，並研究其對 RNA 酯基之交換 (trans-esterfication) 及 DNA 水解的作用，如圖八所示。因此，在理論上若能對 calix[4]arenes 的空洞周圍給予更多種不同的官能基化，則將可以模擬更多種類的生物酵素。



圖八：Calixarenes 與 HPNP及 EPNP 反應機制

Izatt¹⁸ 曾利用不同環數的 *p-tert-butylcalixarenes* 和金屬離子的嵌合特性，做透水性轉移的研究，其結果如表五所示。當在中性溶液中，這些 calixarenes 並沒有轉移陽離子的能力；但在鹼性溶液中，calixarenes 不但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。

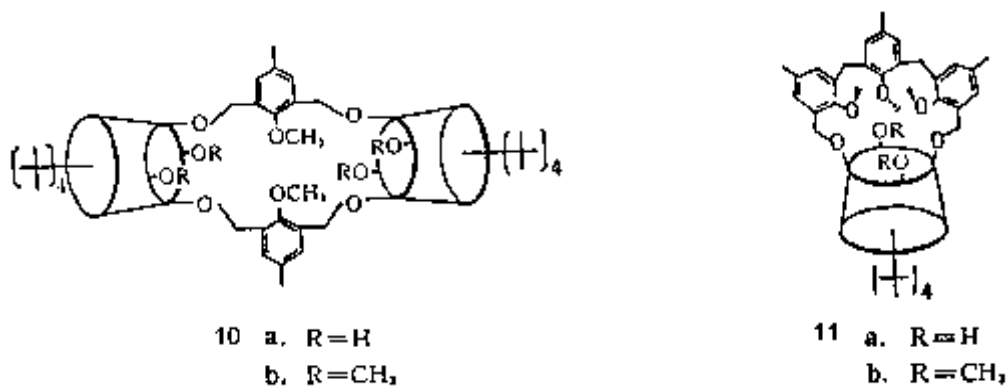
Source Phase	<i>p</i> -tert-butylcalix[n]arene		
	4	6	8
LiOH	-----	10 ±1	2.0 ±0.2
NaOH	1.5 ±0.4	13 ±2	9 ±2
KOH	0.4 ±0.1	22 ±3	10.0 ±0.4
RbOH	5.6 ±0.7	71 ±8	340 ±20
CsOH	260 ±90	810 ±10	1200 ±90

表五：鹼性溶液中 *p*-tert-butylcalixarenes 對陽離子的轉移

常數 (單位: $10^8 \text{ moles/sec} \cdot \text{m}^2$)

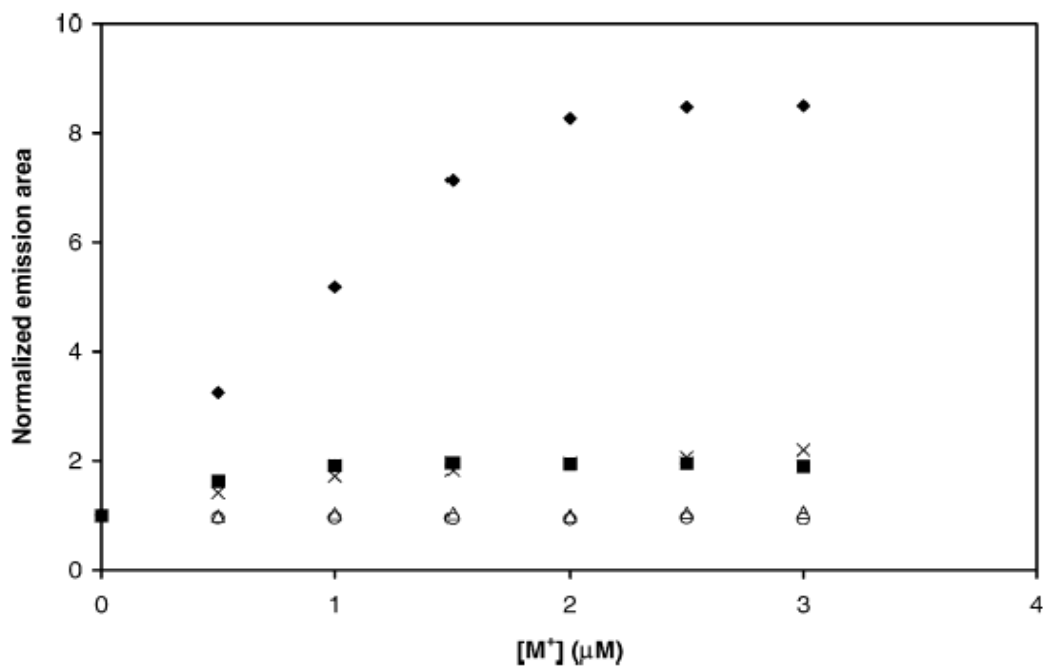
而 Zhong¹⁹ 亦曾利用分子下緣含有類似冠狀醚官能團之 *p*-tert-butylcalix[4]arenes 和不同金屬離子做離子轉移的研究，如表六所示。由表中資料可發現下緣鍵結 crown ether 的 calix[4]arenes 化合物 **11a** 和 **11b**，對 K^+ 的選擇性遠大於 Na^+ 及 Li^+ ；但是鍵結於兩個 calix[4]arenes 分子下緣的冠狀醚類化合物 **10a** 和 **10b**，則是因分子內空間過大而沒有明顯的選擇性。此外，McGimpsey²⁰ 亦在文獻上報導，利用 azacrown calix[4]arene 來對鹼金屬陽離子 (Li^+ 、 Na^+ 、 K^+) 進行螢光檢測，這些 calix[4]arenes 不但和 K^+ 會生成 1:1 的錯化合物，且選擇性大於 Li^+ 和 Na^+ ($\log K_{\text{K,Na}} \sim \log K_{\text{K,Li}} \leq -3.5$)，

如圖九所示。因此，當有 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 等三種離子於溶液中時，應可利用這二種方法來檢測或分離出鉀離子。



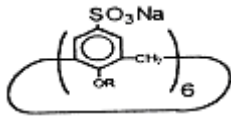
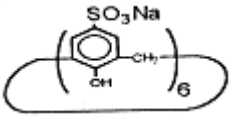
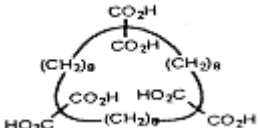
Host	$K_a \times 10^{-3}, \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$			
	Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+
10a	1.2	0.9	1.1	0.9
10b	52.6	61.8	32.5	22.5
11a	2.2	2.3	30.0	49.6
11b	15.0	14.7	93.7	21.8

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



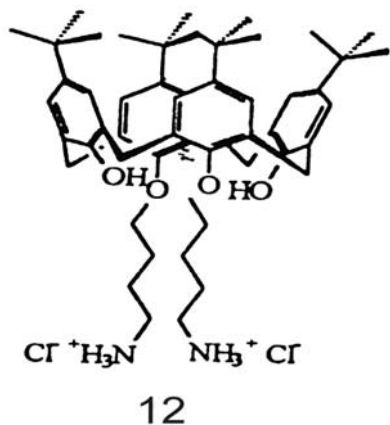
圖九：Calix[4]arene 和鹼金屬陽離子 Li (○), Na (△), K (◆), Rb (■), Cs (×) 在不同濃度下之發光強度

Shinkai²¹ 的研究也報導了利用水溶性的 *p*-sulfonatocalixarenes 萃取海水中的 UO_2^{2+} ，而得到結合常數約為 10^{18} - $10^{19} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ，同時其對 UO_2^{2+} 之結合選擇，相對於其它金屬，其比值約為 10^{12} - 10^{17} ，如表七所示。此結果顯示了 calixarene 的衍生物對 UO_2^{2+} 有極高的穩定性和選擇性，此一特性可應用在 UO_2^{2+} 的萃取濃縮技術上。

Metal			
UO ₂ ²⁺	19.2	18.7	16.4
Mg ²⁺	-	-	-
Ni ²⁺	2.2	3.2	-
Zn ²⁺	5.5	5.6	-
Cu ²⁺	8.6	6.7	-

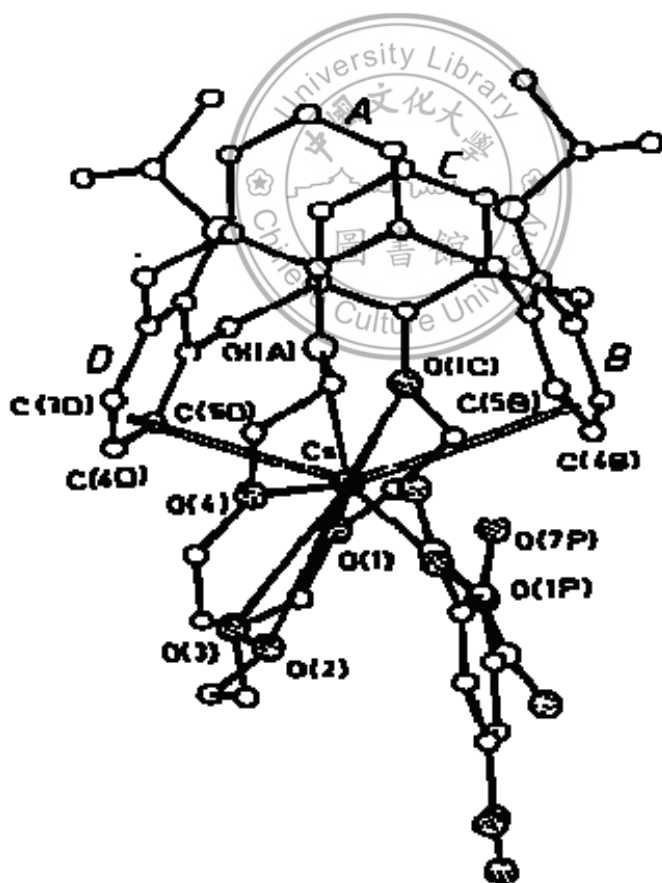
表七：水溶性 calixarenes 對金屬離子之穩定常數 (stability constant, log k)

此外，W. Aeungmaitrepirom²² 也發現了在酸性溶液中，diammoniumcalix[4]arenes (**12**) 對 Se(VI) 有較高的選擇性，如表八所示。而 R. Ungaro²³ 利用 25,27-bis(2-propyloxy)calix[4]arene-crowns-6 來對 Cs⁺ 進行萃取的同時，在 X-ray 單晶的研究分析中，發現 Cs⁺ 離子會包含在以 "1,3-alternate" 的組態存在之 calix[4]arene 衍生物的結構中，如圖十所示。



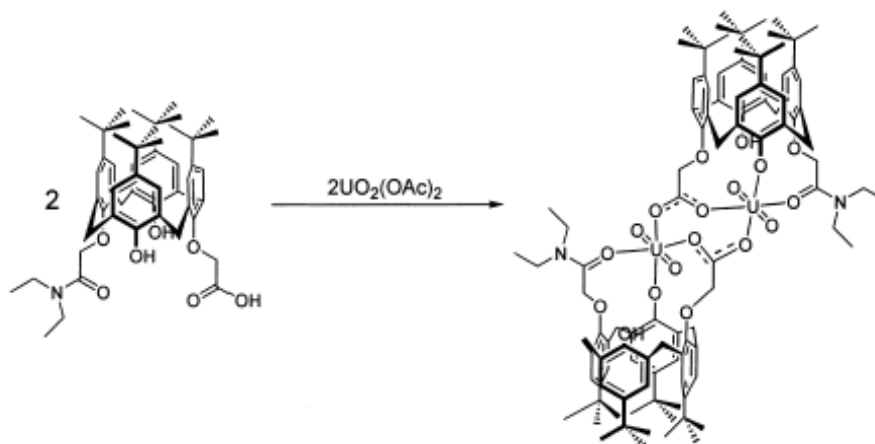
pH	% extraction of Se(VI)
2.6	97
3.0	93
4.5	90
7.6	0

表八：Diammoniumcalix[4]arenes 在不同的 pH 值對 Se(VI) 之
萃取能力 (%)



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

而 Duncan²⁴ 亦在文獻中報導，利用含有下緣官能基化之 calixarene 的 PVC 薄膜，可檢測並追蹤廢水中鈾的含量；同時，利用離子選擇電極 (ISEs) 進行檢測時，發現 calix[4]arene 在 pH 7.0 能最有效的與二氧化鈾離子形成錯化合物，而其檢測極限大約是 1 ppm，如流程二所示。

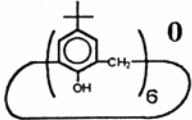
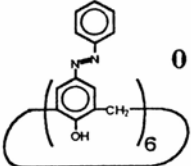
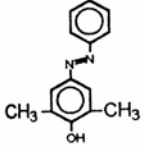


流程二：Calix[4]arene 與二氧化鈾離子形成錯化合物

Jain²⁵ 也在文獻上報導，上緣官能基化的 calix[4]arenes 可有效的鍵結到聚合物上，而這類含有 calix[4]arenes 鍵結的聚合物，可成功地分離出 La(III)、Ce(III)、Th(IV)、U(VI) 等四種離子，且在不同

的 pH 值下，對不同離子有最大的吸收能力；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。由這些例子中，證明了 calixarenes 在核能科技上，可應用在放射性元素的萃取與檢測，此一現象大大提高了 calixarenes 的利用價值。

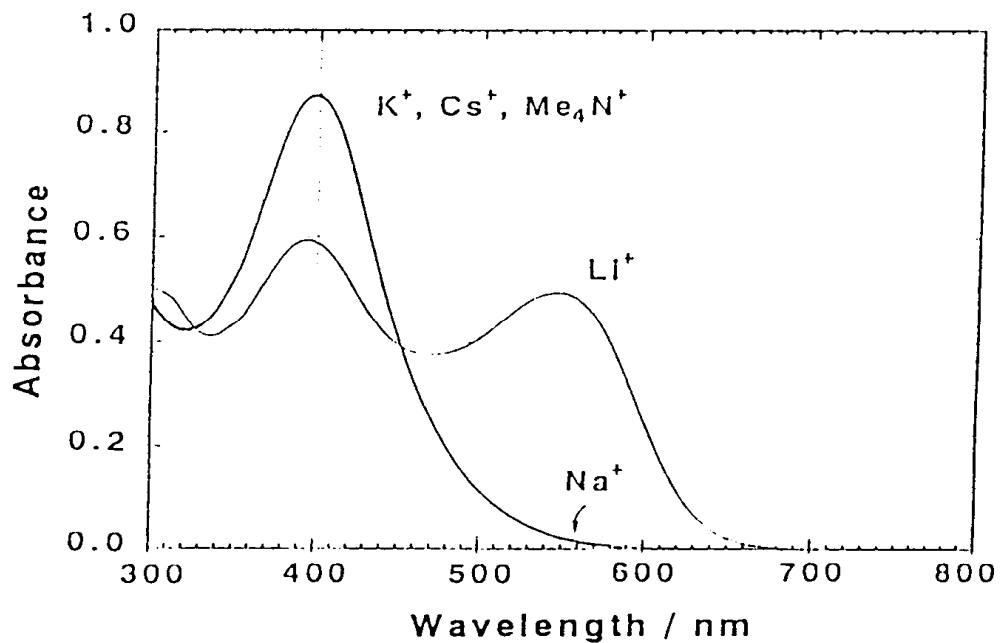
Nomura²⁶ 曾報導，將 *p*-*tert*-butylcalix[6]arene，*p*-phenylazocalix[6]arene 及 4-phenylazo-2,6-dimethylphenol 和金屬離子做嵌合試驗研究，由金屬硝酸鹽類被萃取的百分比，可看出三種配位體和各金屬離子的結合性，如表九所示，其中不成環的偶氮化合物 4-phenylazo-2,6-dimethylphenol 和不同種類金屬鹽類均有不錯的萃取率，而 *p*-*tert*-butylcalix[6]arene 則無法和各種金屬離子作結合，但是經過偶氮化後的 calix[6]arenes，卻可選擇性的與 Ag⁺、Hg⁺ 及 Hg²⁺ 等三種金屬離子作結合，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而具有萃取作用。

Ligand	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺	Ag ⁺	Hg ⁺	Hg ²⁺	Cr ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Pb ²⁺	Cd ²⁺	Al ³⁺
	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

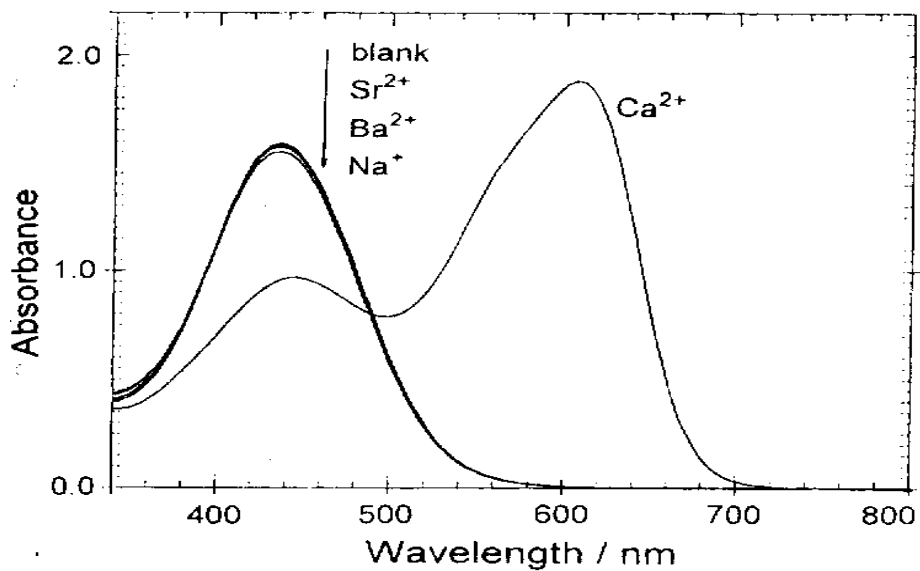
表九：Extraction of metal picrates with ligands (%)

利用偶氮化後的 calixarenes 來進行與小型分子或金屬離子進行主客化合物的研究時，因分子上具有偶氮基發色團，如果因複合物的形成而使得吸收光譜有所變化，如此便可藉由偶氮化後的 calixarenes 之顏色的改變，來判定是否有和特定小型分子或金屬離子形成複合物與否。Shinkai²⁷ 就針對偶氮化之 calix[4]arenes UV 的吸收光譜做研究，發現單偶氮化的 calix[4]arenes 除了 Li⁺ 外，對於其他一些單價的陽離子均缺乏結合能力，如圖十一所示。而 Chang²⁸ 也指出 1,3-雙偶氮化的 calix[4]arenes 於 pH=7 的中性溶液中，對 Sr²⁺、Ba²⁺、Mg²⁺、Na⁺ 和 K⁺ 沒有結合能力，但對 Ca²⁺ 離子則有非常高的結合

力，如圖十二所示。

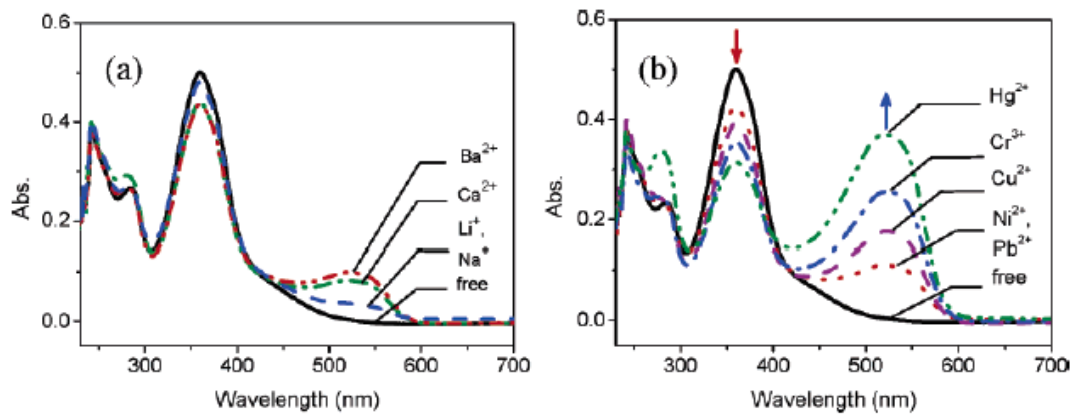


圖十一：單偶氮化的 calix[4]arenes 在二氯乙烷中的 UV 吸收光譜

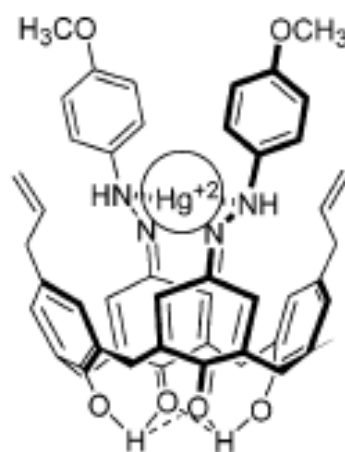


圖十二：偶氮化的 calix[4]arenes 在 pH=7 中萃取金屬氯化物水溶液的 UV 吸收光譜

相同的，在 2005 年時， Chung²⁸ 也和其工作夥伴合成出數種具有偶氮基發色團的 calixarenes，在鹼性催化的條件下對各種不同的金屬離子做研究，他們發現其中以 Hg^{2+} 的結合能力最好，如圖十三。並且推測其與 Hg^{2+} 結合後的分子構型，如圖十四。



圖十三：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



圖十四：推測加入 Hg^{2+} 偶氮化 calix[4]arenes 其構型

1998 年，J. Cheng²⁹ 在文獻上報導，當進行毛細管電泳分離的研究時，在電泳液中加入水溶性的 *p*-sulfonatocalix[4]arene，可有效的對 nitrophenol、benzenediol 和 aminophenol 的三種 *o*-、*m*- 及 *p*- 的異構物進行分離；文獻中同時也指出，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 3.0×10^5 plates/m。

