



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การค้นหาโมเลกุลาร์รีเซปเตอร์ชนิดซูปราโมเลกุลาร์ที่จดจำต่อแอน
ไออนของกรดอินทรีย์

โดย รศ.ดร. วิทยา เรืองพรวิสุทธิ และคณะ

มีนาคม 2548



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การค้นหาโมเลกุลาร์รีเซปเตอร์ชนิดซูปราโมเลกุลาร์ที่จดจำต่อแอน
ไอออนของกรดอินทรีย์

โดย รศ.ดร. วิทยา เรืองพรวิสุทธิ และคณะ

มีนาคม 2548

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การค้นหาโมเลกุลาร์รีเซปเตอร์ชนิดซูพราโมเลกุลาร์ที่จดจำต่อแอนไออนของกรดอินทรีย์

คณะผู้วิจัย

รศ.ดร.วิทยา เรืองพรวิสุทธิ

นายบรรจบ วันโน

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักบริหาร
วิชาการจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้การสนับสนุนเงินทุนแก่นักวิจัยเคมีจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ซึ่งเป็นหน่วยวิจัยที่ผู้วิจัยสังกัด

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	i
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	ii
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	iii
สารบัญ	iv
หน้าสรุปโครงการ	1
การทดลองและผลการทดลอง	3
ผลที่ได้รับจากโครงการ	12
ภาคผนวก	13

หน้าสรุปโครงการ (Executive Summary)

โมเลกุลาร์รีเซปเตอร์ชนิดซูปราโมเลกุลาร์ที่จดจำต่อแอนไอออนของกรดอินทรีย์ เป็นประโยชน์ต่อการตรวจหาสะปีชีส์ต่าง ๆ ที่เป็นแอนไอออนของกรดอินทรีย์ ในการตรวจวัดแอนไอออนของกรดอินทรีย์ที่มีผลต่อสิ่งมีชีวิต โดยเฉพาะมนุษย์มีความสำคัญยิ่ง และเป็นเครื่องมือที่ดีในการจัดการ และควบคุมแอนไอออนของกรดอินทรีย์ เพื่อลดหรือกำจัดผลกระทบทางลบ ซึ่งได้แก่ผลกระทบต่อสุขภาพของสิ่งมีชีวิต การตรวจหาสะปีชีส์ต่าง ๆ ที่เป็นแอนไอออนของกรดอินทรีย์ ดังกล่าว ได้แก่ การเป็นเซนเซอร์ของโมเลกุลาร์รีเซปเตอร์หรือโมเลกุลโฮสต์ (host) ที่สามารถจับกับโมเลกุลหรือไอออนที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเกสต์ (guest) โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและกายภาพ ซึ่งสามารถตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงได้โดยเครื่องมือต่าง ๆ อาทิเช่น

- การตรวจวัดทางสเปกโทรสโกปี (spectroscopy) ได้แก่ การตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงการดูดกลืนแสงอินฟราเรด (IR) แสงวิสิเบิล (visible) แสงอัลตราไวโอเลต (uv) การแผ่รังสีฟลูออเรสเซนซ์ (Fluorescence) และ การเปลี่ยนแปลงค่าเคมีกัลปีชีพท์ (chemical shift) ของการวัดเอ็นเอ็มอาร์ (nmr) ของอะตอม (โปรตอน) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบโฮสต์กับเกสต์
- การตรวจวัดทางโพเทนชิโอเมทรี (potentiometry) ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงทางศักย์ไฟฟ้าของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบโฮสต์กับเกสต์
- การตรวจวัดทางโครมาโทกราฟี (chromatography) ได้แก่ การแสดงค่ารีเทนชัน (retention time) ของการแลกเปลี่ยนแอนไอออนเกสต์ บนเฟสคงที่ (stationary phase) ซึ่งเป็นโมเลกุลโฮสต์

โมเลกุลโฮสต์ในงานวิจัยครั้งนี้ เป็นโมเลกุลที่มีหมู่ไนโตร (-N=O) และหมู่เอโซ (-N=N-) ซึ่งเรียกว่าโครโมฟอร์ (chromophore) ที่ทำให้เกิดการทรานสิชันของอิเล็กตรอนที่มีพลังงานต่ำ ($n \rightarrow \pi^*$) โมเลกุลโฮสต์ดังกล่าวสามารถดูดกลืนแสงแสงวิสิเบิล ส่วนสารประกอบที่สามารถดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตเป็นสารที่มีหมู่เบนซิล (benzyl) ซึ่งสามารถดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลต โมเลกุลโฮสต์ที่ทำให้การเปลี่ยนแปลงการดูดกลืนแสงแสงวิสิเบิล ได้แก่ สารประกอบอะโซฟีนอล-ไธโอยูเรีย (azophenol-thiourea) และสารประกอบคาลิกซาริน ซึ่งเป็นตัวแทนโมเลกุลโฮสต์ในงานวิจัยนี้ โมเลกุลโฮสต์จำนวน 4 สารประกอบ คือ

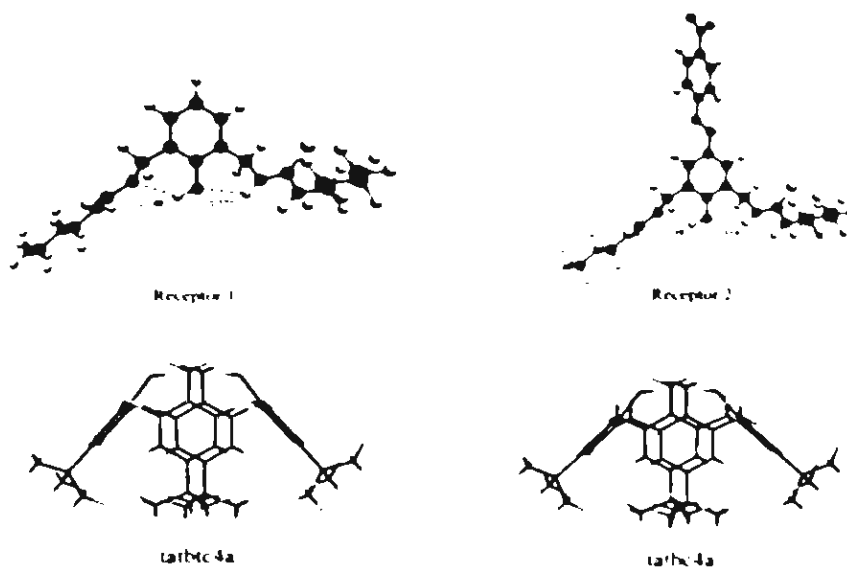
1. azophenol-thiourea (receptor 1)
2. azophenol-thiourea (receptor 2)
3. tetraamino-tert-butylthiacalix[4]arene (tatbtc4a)
4. tetraamino-tert-butylcalix[4]arene (tatbc4a)

แอนไอออนของกรดอินทรีย์ หรือ เกสต์ ที่เลือกศึกษาในงานวิจัยเป็นแอนไอออนที่มีผลต่อระบบชีวภาพ ซึ่งเป็นแอนไอออนของกรดคาร์บอกซิลิกจำนวน 9 ไอออน ได้แก่ acetate oxalate malonate, succinate glutarate adipate pimelate suberate และ azelate

ค่าคงที่การรวมตัวของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโมเลกุลไฮสแต็คกับเกสต์ และค่าพลังงานการรวมตัวของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสแต็คกับเกสต์ นำไปหาค่าสัมประสิทธิ์การเลือกเฉพาะ (selectivity coefficient, $K_{malonate}^{oxalate}$) ของโมเลกุลไฮสแต็คต่อเกสต์ (malonate เทียบกับ oxalate) และความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสแต็คกับเกสต์ ตามลำดับ ค่าต่าง ๆ คำนวณโดยวิธีทางเคมีควอนตัม ค่าทางเทอร์โมไดนามิกคำนวณโดยวิธีทางเทอร์โมไดนามิก ค่าสัมประสิทธิ์การเลือกเฉพาะของโมเลกุลไฮสแต็คต่อเกสต์ เป็นค่าบ่งชี้ในการจดจำเกสต์ ซึ่งนำไปสู่การตรวจหาและตรวจวัดสะปีชีส์ที่เป็นเกสต์นั้น ๆ ในการประยุกต์ใช้โมเลกุลไฮสแต็ค ได้แก่การนำเอาโมเลกุลไฮสแต็คดังกล่าวใช้ตรวจสอบ ตรวจหา และตรวจวัด แอนไอออน ภายใต้การเปลี่ยนแปลงสีของสารละลาย การเปลี่ยนแปลงการดูดกลืนแสงอินฟราเรด แสงอัลตราไวโอเลต หรือ การนำโมเลกุลไฮสแต็คไปเชื่อมต่อกับซิลิกา (silica) เพื่อใช้เป็นเฟสคงที่ในไอออนโครมาโทกราฟี สำหรับการตรวจหาเกสต์โดยค่ารีเทนชัน

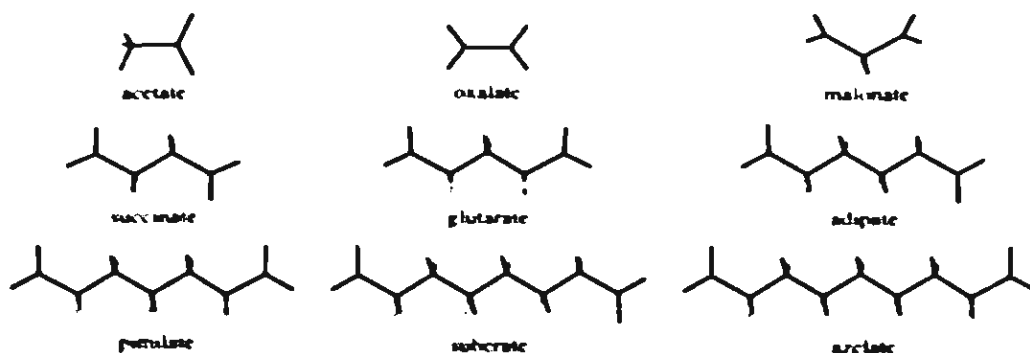
1. การเลือกสารประกอบไฮสค์กับเกสค์

การเลือกสารประกอบไฮสค์สำหรับเป็นตัวแทนในงานวิจัยจำนวน 4 สารประกอบ ได้แก่ สารประกอบ azophenol-thiourea (receptor 1) สารประกอบ azophenol-thiourea (receptor 2) สารประกอบ tetraamino-tert-butylthiacalix[4]arene (tatbtc4a) และ สารประกอบ tetraamino-tert-butylcalix[4]arene (tatbc4a) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 สารประกอบไฮสค์ในงานวิจัย

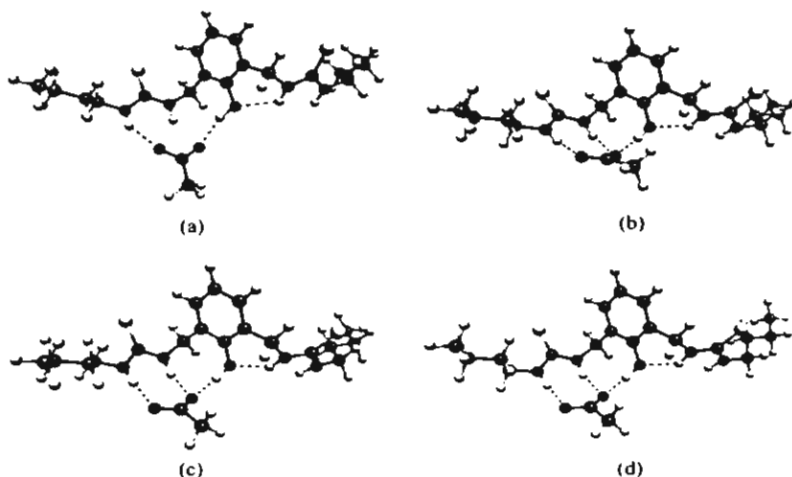
สารประกอบเกสค์เป็นแอนไอออนของกรดคาร์บอกซิลิกจำนวน 9 ไอออน ได้แก่ acetate, oxalate, malonate, succinate, glutarate, adipate, pimelate, suberate และ azelate ดังแสดงในรูปที่ 2



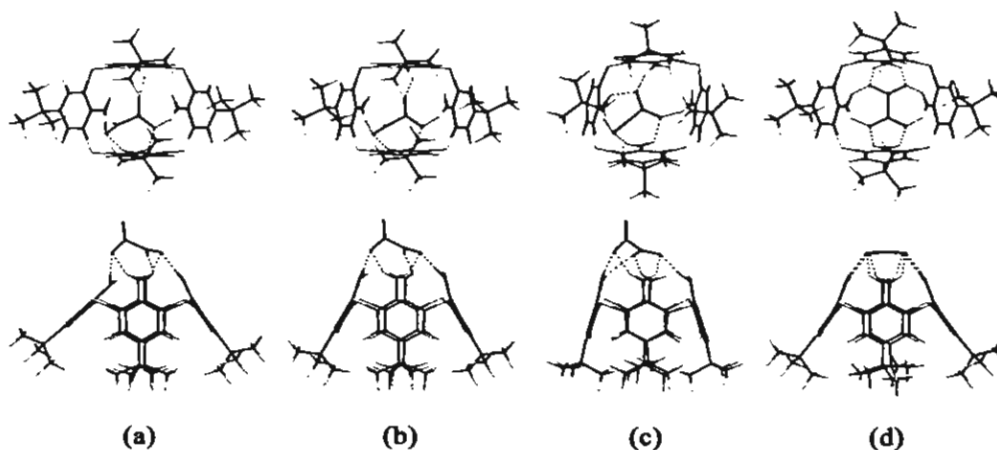
รูปที่ 2 สารประกอบเกสค์ในงานวิจัย

2. การทดสอบวิธีการคำนวณ

การทดสอบความถูกต้องของการคำนวณโดยวิธี ONIOM(MO:MO) โดยการเปรียบเทียบความยาวพันธะ (bond length) มุม (angle) และ มุมไดฮีดรอล (dihedral angle) และพลังงานการรวมตัวระหว่างโมเลกุลไฮสโตกับเกสต์ โดยเป็นการทดสอบระหว่างการคำนวณโดยวิธี ONIOM2(B3LYP/6-31G(d):AM1), ONIOM2(B3LYP/6-31G(d):PM3) และ ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d):MNDO) โดยเปรียบเทียบกับวิธีเป้าหมายคือวิธี B3LYP/6-31G(d) สำหรับโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบ azophenol-thiourea และสารประกอบคาลิกซ์[4]เอรินกับ oxalate ได้แสดงไว้ในรูปที่ 3 และ 4 ตามลำดับ



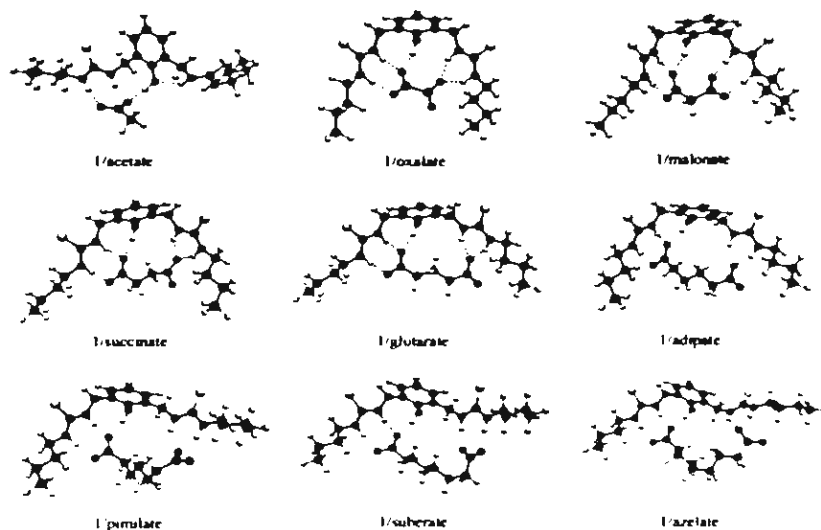
รูปที่ 3 โครงสร้างของสารของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสโต 1 กับ oxalate โดยวิธีการคำนวณที่ระดับทฤษฎี (a) AM1, (b) ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3), (c) ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) และ (d) B3LYP/6-31G(d)



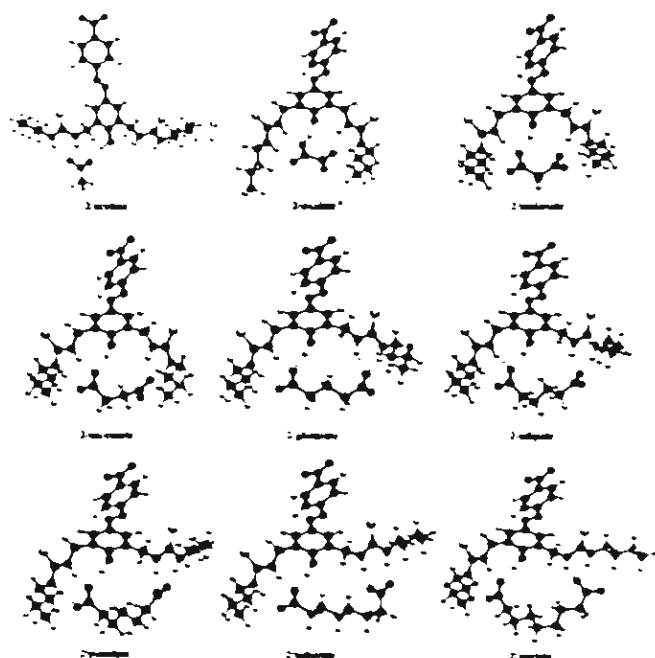
รูปที่ 4 โครงสร้างของสารของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสโต 1 กับ oxalate โดยวิธีการคำนวณที่ระดับทฤษฎี (a) B3LYP/6-31G, (b) ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1), (c) ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3) และ (d) ONIOM(B3LYP/6-31G(d):MNDO)

3. การหาโครงสร้างของสารประกอบ

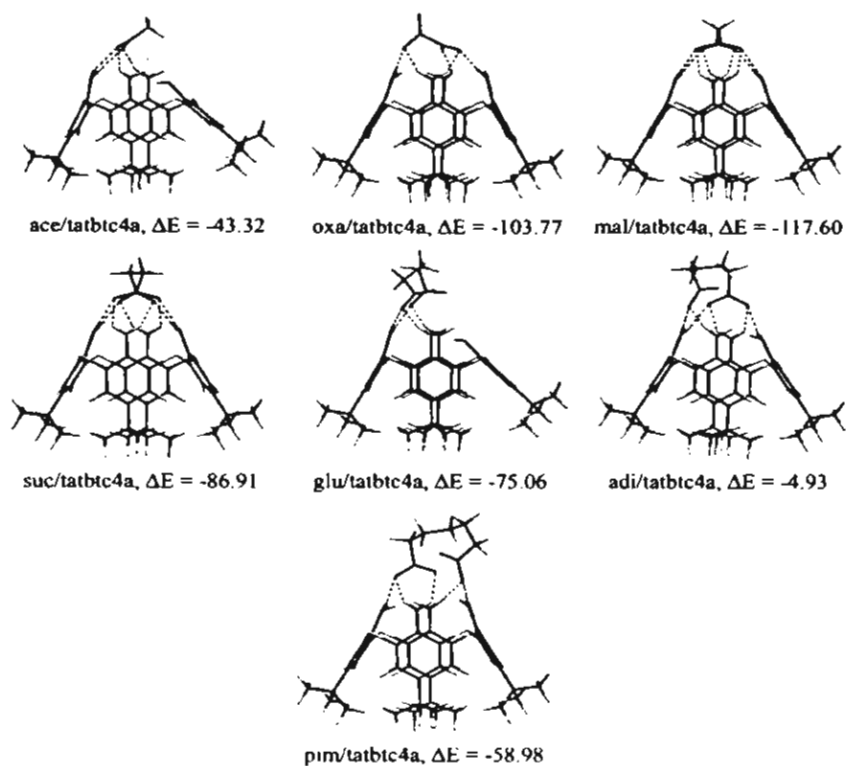
โครงสร้างของสารประกอบไฮสค์ เกสค์ และ สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสค์กับ เกสค์หาได้จากการคำนวณโดยวิธีทางเคมีควอนตัมที่ระดับทฤษฎีต่าง ๆ ซึ่งวิธีการคำนวณหลักคือระดับ ทฤษฎี ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) ผลการคำนวณโครงสร้างของสารประกอบไฮสค์กับเกสค์ได้ แสดงในรูปที่ 1 และ 2 ส่วนโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสค์กับเกสค์ ได้ แสดงในรูปที่ 5, 6, 7 และ 8



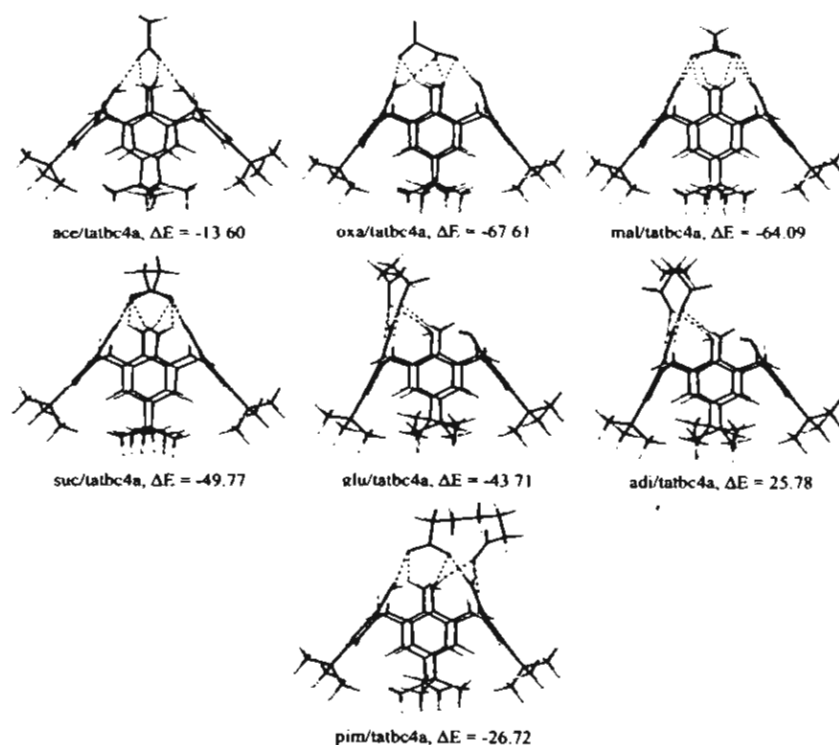
รูปที่ 5 สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสค์ 1 กับเกสค์



รูปที่ 6 สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสค์ 2 กับเกสค์



รูปที่ 7 สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบโฮสต์ tetraamino-tert-butylthiacalix[4]arene (tatbtc4a) กับเกสต์



รูปที่ 8 สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบโฮสต์ tetraamino-tert-butylcalix[4]arene (tatbc4a) กับเกสต์

4. การหาพลังงานของสารประกอบ

การหาพลังงานของสารประกอบไฮสค์ เกสค์ และ สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสค์กับเกสค์ และ พลังงานการรวมตัวของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสารประกอบไฮสค์กับเกสค์ โดยการคำนวณแบบ ZPVE (Zero-Point vibration energy correction) โดยวิธี ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) พลังงานดังกล่าวได้แสดงในตารางที่ 1, 2, 3 และ 4

ตารางที่ 1 แสดงพลังงานการรวมตัว ค่าเอนทัลปี ค่าเอนโทรปี และ พลังงานอิสระ ของสารประกอบ 1 กับ เกสค์

Guest	$\Delta E_{\text{binding}}^a$	$\Delta H^\circ, ^b$	$\Delta G^\circ, ^b$	$\Delta S^\circ, ^c$
acetate	-60.88	-61.73	-46.61	-50.71
oxalate	-134.11	-134.52	-119.56	-50.18
malonate	-125.84	-126.21	-111.46	-49.47
succinate	-108.20	-108.45	-93.64	-49.68
glutarate	-103.75	-104.00	-88.54	-51.85
adipate	-95.80	-95.54	-79.88	-52.52
pimelate	-90.75	-91.17	-74.60	-55.54
suberate	-86.51	-87.00	-70.34	-55.89
azelate	-80.71	-80.89	-65.19	-52.14

^a In kcal/mol, derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) energies of frequency corrections, at 298.15 K.

^b In kcal/mol, at 298.15 K.

^c In cal/mol K, at 298.15 K.

ตารางที่ 2 แสดงพลังงานการรวมตัว ค่าเอนทัลปี ค่าเอนโทรปี และ พลังงานอิสระ ของสารประกอบ 2 กับ เกสค์

Guest	$\Delta E_{\text{binding}}^a$	$\Delta H^\circ, ^b$	$\Delta G^\circ, ^b$	$\Delta S^\circ, ^c$
acetate	-54.29	-58.49	-30.78	-92.95
oxalate ^d	-171.71	-171.71	-157.21	-48.61
malonate	-137.39	-138.49	-119.54	-63.54
succinate	-118.69	-119.61	-101.52	-60.67
glutarate	-113.96	-114.32	-98.07	-54.50
adipate	-105.50	-105.32	-88.82	-55.36
pimelate	-101.21	-101.74	-84.15	-59.00
suberate	-96.75	-97.33	-79.67	-59.23
azelate	-90.67	-90.86	-74.99	-53.24

^a In kcal/mol, derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) energies of frequency corrections, at 298.15 K. ^b In kcal/mol, at 298.15 K. ^c In cal/mol K, at 298.15 K. ^d In the form of proton-transferred complex, $[(2^+)(\text{oxalate}^-)]^{2-}$.

ตารางที่ 3 แสดงพลังงานการรวมตัว ค่าเอ็นทัลปี ค่าเอ็นโทรปี และ พลังงานอิสระ ของสารประกอบ tatbtc4a กับ เกสต์

Guest	$\Delta E_{\text{binding}}^a$	ΔH^{298}^b	ΔG^{298}^b	ΔS^{298}^c	$K_B^{\text{acetate}}^d$
acetate	-43.32	-43.61	-28.03	-52.26	1.00×10^{00}
oxalate	-103.77	-104.26	-80.92	-78.29	8.12×10^{38}
malonate	-117.60	-41.35	-84.99	146.38	8.04×10^{41}
succinate	-86.91	-87.71	-68.80	-63.41	9.83×10^{29}
glutarate	-75.06	-75.64	-58.19	-58.54	1.54×10^{22}
adipate	-4.93	-5.00	13.18 ^e	-60.98	- ^e
pimelate	-58.98	-60.26	-42.38	-59.95	3.62×10^{10}

^a In kcal mol⁻¹, derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) energies with zero-point vibrational energy corrections (ZPVE). ^b In kcal mol⁻¹. ^c In cal mol⁻¹ K⁻¹. ^d Selectivity coefficient of guests with respect to acetate. ^e Non spontaneous process.

ตารางที่ 4 แสดงพลังงานการรวมตัว ค่าเอ็นทัลปี ค่าเอ็นโทรปี และ พลังงานอิสระ ของสารประกอบ tatbtc4a กับ เกสต์

Guest	$\Delta E_{\text{binding}}^a$	ΔH^{298}^b	ΔG^{298}^b	ΔS^{298}^c	$K_B^{\text{acetate}}^d$
acetate	-13.60	-8.28	-7.73	-1.86	1.00×10^{00}
oxalate	-67.61	-62.58	-54.28	-27.86	1.76×10^{34}
malonate	-64.09	3.78	-57.05	204.04	1.93×10^{36}
succinate	-49.77	-44.56	-42.66	-6.36	5.00×10^{25}
glutarate	-43.71	-39.01	-36.58	-8.14	1.69×10^{21}
adipate	25.78 ^e	31.05	33.32	-7.59	- ^f
pimelate	-26.72	-22.79	-18.41	-14.68	7.27×10^7

^a In kcal mol⁻¹, derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) energies with zero-point vibrational energy corrections (ZPVE). ^b In kcal mol⁻¹. ^c In cal mol⁻¹ K⁻¹. ^d Selectivity coefficient of guests with respect to acetate. ^e Non spontaneous process.

ผลที่ได้รับจากโครงการ

1. รายงานผลการวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

- บทความเรื่อง “Recognition of carboxylate and dicarboxylates by azophenol-thiourea derivatives: a theoretical host-guest investigation” ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร Journal of Molecular Structure (THEOCHEM) (impact factor 1.0127 ปี 2003)
- บทความเรื่อง “An ONIOM study of host-guest interaction of tetraamino-tert-butylthiacalix[4]arene and tetraamino-tert-butylcalix[4]arene receptors with carboxylate and dicarboxylate guests” ส่งเพื่อการตีพิมพ์ในวารสาร Theoretical Chemistry Accounts (impact factor 2.542 ปี 2003)

2. พื้นที่ความรู้ในงานวิจัยทางเคมีวิเคราะห์

การนำโมเดลโฮสต์-สารประกอบ receptor 1 receptor 2 สารประกอบ tatbtc4a และ สารประกอบ tatbc4a ไปประยุกต์ใช้เพื่อการตรวจสอบ ตรวจหา และตรวจวัดไอออน oxalate และ malonate ในสารละลายทางชีวภาพ เพื่อเป็นพื้นที่ความรู้ในงานวิจัยทางเคมีวิเคราะห์ต่อไป

3. การนำเสนอผลงานในการประชุมทางวิชาการ

ผลงานวิจัยจะนำเสนอในการประชุมทางวิชาการ : การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ในเดือนตุลาคม 2548.

ปัญหาและอุปสรรค

ในงานวิจัยพบอุปสรรคและปัญหาที่มีผลต่อระยะเวลา และการตีพิมพ์ผลงานวิจัย ดังนี้

- ปัญหาฮาร์ดแวร์ ได้แก่ สมรรถนะของคอมพิวเตอร์ที่ใช้ในการทำวิจัยค่อนข้างต่ำ ทำให้อัตราการได้รับข้อมูลการวิจัยต่อระยะเวลาค่อนข้างต่ำ
- ปัญหาซอฟต์แวร์ ได้แก่ การไม่มีลิขสิทธิ์โปรแกรมคำนวณหลัก บนระบบจัดการ Linux ซึ่งเป็นระบบที่ทำงานรวดเร็วกว่าระบบ Windows ซึ่งเป็นปัญหาเกี่ยวกับระยะเวลาการวิจัยเช่นกัน
- ข้อจำกัดในการส่งบทความเพื่อตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ เนื่องจากบทความทางด้านเคมีจุลปราโมเลกุลมีน้อย จึงจำเป็นต้องส่งบทความเพื่อตีพิมพ์ในวารสารทางด้านแบบจำลองโมเลกุล ด้านเคมีทฤษฎี และเคมีคำนวณอื่น ๆ

ภาคผนวก

ภาคผนวก A: Reprint บทความเรื่อง “Recognition of carboxylate and dicarboxylates by azophenolthiourea derivatives: a theoretical host-guest investigation”

ภาคผนวก B: Manuscript บทความเรื่อง “An ONIOM study of host-guest interaction of tetraamino-tert-butylthiacalix[4] arene and tetraamino-tert-butylcalix[4]arene receptors with carboxylate and dicarboxylate guests”

ภาคผนวก A: Reprint บทความเรื่อง “Recognition of carboxylate and dicarboxylates by azophenol-thiourea derivatives: a theoretical host-guest investigation”

Recognition of carboxylate and dicarboxylates by azophenol–thiourea derivatives: a theoretical host–guest investigation

Vithaya Ruangpornvisuti*

Supramolecular Chemistry Research Unit, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand

Received 9 April 2004; revised 4 August 2004; accepted 5 August 2004

Abstract

Geometries of azophenol–thiourea derivative complexes with acetate, oxalate, malonate, succinate, glutarate, adipate, pimelate, suberate and azelate were carried out using the integrated MO:MO method. The binding and complexation energies of these complexes were derived from the ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) calculations. The relative stabilities of the complexes of azophenol–thiourea derivatives with carboxylate guests are reported. The binding interactions of the azophenol–thiourea receptor **1**, **2** and carboxylate guests are described as multipoints hydrogen bonding, where the amine and phenolic hydrogen atoms of receptors act as hydrogen bond donors in complex with acetate and all amine-hydrogen and phenolic hydrogen atoms act as hydrogen bond donors in complex with dicarboxylate guests. Thermodynamic properties of binding interactions between receptors **1**, **2** and their preorganizations and complexations are also reported. © 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Azophenol; Thiourea; Acetate; Dicarboxylate; Anion recognition; AM1; ONIOM; DFT

1. Introduction

In the field of host–guest chemistry, the molecular recognition of supramolecular receptor is very important research to develop sensors. Chromogenic anion sensors for detection of organic and inorganic anions were widely studied as reviewed by Tuntulani [1]. The organic anion receptors which contain chromophore part are basically used for chromogenic sensors for detection of biological anions. An excellent anion receptor such as thiourea-based chromophores with p-nitrophenyl groups is an excellent chromogenic anion receptor for monocarboxylate such as acetate [2]. Anion recognition of two binding-sites receptors lead to discovery of useful sensors not only for dicarboxylates but also monocarboxylates. Chromogenic azophenol–thiourea based anion sensors were developed for the selective colorimetric detection of acetate and other anions [3–5]. Furthermore chromogenic indoaniline–thiourea-based receptors were studied for fluoride detection sensors [6].

Anthracene urea and thiourea compounds were synthesized and investigated for their effective chromogenic anion sensors [7]. Due to azophenol–thiourea based receptors which contain two anion-binding sites, they should likely bind to two carboxylate groups of dicarboxylates such as oxalate, malonate and succinate. For fluorescent and luminescent chemosensors for detection of anions have been developed for dicarboxylate recognition [8]. Tripodal urea derivative such as aromatic carboxylate receptor was investigated for its association constant by NMR titration method [9]. The urea or thiourea groups incorporated receptors as anion recognition were studied in system of various solvents [10–12].

Due to anion recognition of any receptors leading to development of anion sensors, binding interactions between detected anions and their receptors are therefore very important information for discovering colorimetric and other detecting sensors. As organic anions such as acetate, oxalate, malonate and succinate are important biological anions, detection of these species is very useful data for medical and biological topics. In this work, binding interaction between carboxylates and different chromophore

* Tel.: +66-2218-7644; fax: +66-2254-1309.

E-mail address: vithaya.r@chula.ac.th

receptors have been therefore theoretically investigated in order to obtain their binding energies and thermodynamic properties of their interactions. The receptors 1 and 2 of azophenol–thiourea derivatives and anionic guests of acetate, oxalate, malonate, succinate, glutarate, adipate, pimelate, suberate and azelate have been investigated in this work.

2. Computational method

Reliability of two-layered ONIOM(MO:MO) approach was firstly examined for the present host–guest study. Two thiourea, one water and one anionic guest were used as model system of the two-layered ONIOM(MO:MO) calculation as depicted in Fig. 1. Geometries of the tested host–guest complexes and its host, guest components were optimized using the semiempirical AM1 [13], the hybrid density functional B3LYP [14,15] methods and the two-layered ONIOM(MO:MO) [16,17] approach using B3LYP/6-31G(d) as high model and semiempirical AM1 [13] and PM3 [18] as low models. Energies and geometries of 1/acetate system as the examined host–guest complex were

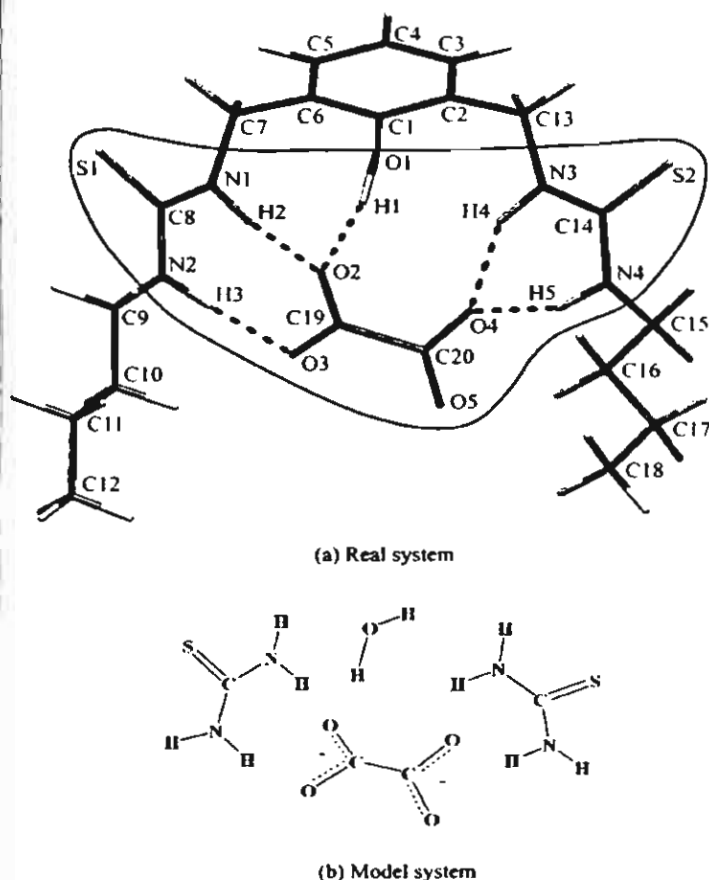


Fig. 1. (a) Atom labeling of real molecule of 1/oxalate as a host–guest representative and the specified area of high level (gray) region and (b) model system (two thiourea, a water and an anionic guest molecules) used in the ONIOM(MO:MO) calculation.

carried out using the semiempirical AM1, ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) [19,20] and ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3) methods and compared with the target geometries at B3LYP/6-31G(d) level of theory. All total energies of the ONIOM calculations at the integrated level [21] are zero point energy (ZPE) correction with unscaled frequencies. ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) calculation of the examined system provides reasonable result with relatively lower cost for the present host–guest interaction. The two-layered ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) for geometry optimization of the present host–guest investigation was therefore employed. Scheme showing the real and model systems used in the ONIOM(MO:MO) calculations for this host–guest interaction model is shown in Fig. 1. All calculations were performed using the GAUSSIAN 03 program [22] and their structures were visualized using the MOLEKEL 4.3 program. [23]

Energies of binding ($\Delta E_{\text{binding}}$), preorganization ($\Delta E_{\text{preorg.}}$) of host, guest and complexation ($\Delta E_{\text{complex}}$) of the ONIOM calculations of the present system are evaluated using the following formulas:

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{binding}} &= E[\text{ONIUM}(\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d}) : \text{AM1})] \\ &\quad \times (\text{host/guest}) \\ &\quad - E[\text{ONIUM}(\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d}) : \text{AM1})](\text{host}) \\ &\quad - E[(\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d}))](\text{guest}) \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{preorg.}} &= E[\text{ONIUM}(\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d}) : \text{AM1})] \\ &\quad \times (\text{complexed host}) \\ &\quad - E[\text{ONIUM}(\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d}) : \text{AM1})] \\ &\quad \times (\text{isolated host}) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{preorg.}}(\text{guest}) &= E[\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d})](\text{complexed guest}) \\ &\quad - E[\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d})](\text{isolated guest}) \end{aligned} \quad (3)$$

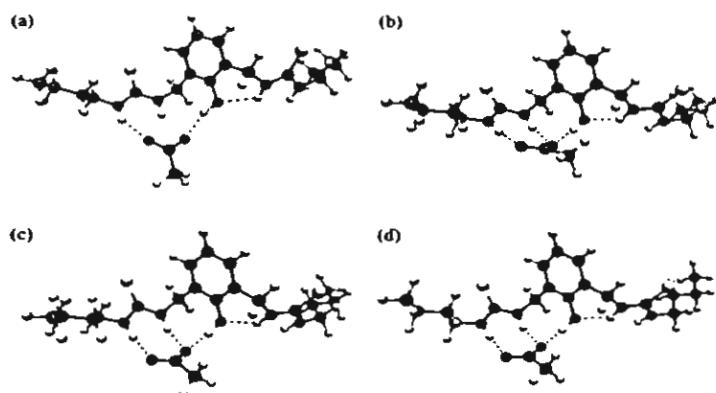


Fig. 2. (a) AM1, (b) ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3), (c) ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) and (d) B3LYP/6-31G(d) optimized geometries of complex 1 with acetate.

Table 1

Geometrical data for AM1, ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3), ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) and B3LYP/6-31G(d) geometries of complex 1 with acetate

	AM1	(B3LYP/ 6-31G(d): AM1)	(B3LYP/ 6-31G(d): PM3)	B3LYP/ 6-31G(d)
Bond distances (Å)				
C1–C2	1.408	1.409	1.409	1.410
C2–C3	1.390	1.390	1.390	1.390
C3–C4	1.390	1.390	1.380	1.390
C4–C5	1.390	1.390	1.390	1.390
C5–C6	1.390	1.390	1.390	1.400
C1–C6	1.408	1.409	1.400	1.400
C6–C7	1.500	1.500	1.500	1.520
N1–C7	1.430	1.440	1.480	1.450
N1–H2	1.010	1.030	1.040	1.030
N1–C8	1.360	1.360	1.360	1.350
C8–S1	1.660	1.710	1.720	1.710
N2–C8	1.380	1.360	1.360	1.350
N2–H3	1.000	1.030	1.040	1.030
N2–C9	1.420	1.440	1.480	1.440
C9–C10	1.530	1.510	1.520	1.530
C10–C11	1.510	1.520	1.510	1.530
C11–C12	1.500	1.500	1.510	1.530
O1–C1	1.370	1.380	1.380	1.370
O1–H1	0.980	1.000	1.000	1.010
O2...H1 ^a	1.970	1.610	1.590	1.570
O2...H2 ^a	2.040	1.790	1.770	1.760
O3...H2 ^a	2.060	2.780	2.780	2.710
O3...H3 ^a	2.080	1.860	1.860	1.860
O1...H4 ^a	2.210	1.930	1.940	1.980
Bond angles (°)				
C1–C2–C3	119.520	119.570	118.770	119.730
C2–C3–C4	120.500	120.440	120.840	120.530
C3–C4–C5	119.960	120.010	120.370	119.480
C4–C5–C6	120.640	120.800	120.310	121.130
C5–C6–C1	119.060	118.920	119.260	118.770
C6–C1–C2	120.340	120.190	120.420	120.270
C1–C6–C7	121.680	121.100	121.920	121.390
C6–C7–N1	114.540	114.260	110.260	114.520
C7–N1–C8	122.580	121.360	121.980	126.040
C7–N1–H2	116.420	114.440	116.090	114.120
N1–C8–N2	116.810	112.880	112.530	113.050
C8–N2–C9	121.640	121.050	121.250	124.920
C8–N2–H3	118.920	118.680	119.640	117.270
N2–C9–C10	114.240	112.880	111.430	113.000
C9–C10–C11	109.930	110.010	110.460	112.730
C10–C11–C12	111.350	111.412	111.370	113.070
C2–C13–N3	114.230	113.420	110.840	111.840
C13–N3–C14	122.480	122.550	123.660	127.480
C13–N3–H4	114.090	110.420	110.670	111.830
N3–C14–N4	116.600	112.840	112.410	113.380
C14–N4–C15	122.050	120.530	121.470	125.140
C14–N4–H5	119.590	116.570	117.850	116.290
N4–C15–C16	114.260	114.480	112.230	113.970
C15–C16–C17	109.860	110.000	110.370	112.530
C16–C17–C18	111.340	111.370	111.390	113.090
O2–C19–O3 ^b	120.010	127.070	125.480	125.270
O2–C19–C20 ^b	119.790	115.610	115.660	116.150
Dihedral (°)				
C2–C1–O1–H1	29.780	69.430	103.580	123.000
C5–C6–C7–N1	92.860	100.020	–101.880	–99.180
C6–C7–N1–C8	–92.190	–41.030	101.000	92.980
C6–C7–N1–H2	86.450	68.230	–62.600	–72.380

Table 1 (continued)

	AM1	(B3LYP/ 6-31G(d): AM1)	(B3LYP/ 6-31G(d): PM3)	B3LYP/ 6-31G(d)
C7–N1–C8–N2	–175.700	–166.150	–166.120	–170.100
N1–C8–N2–C9	–168.530	–175.380	–178.990	175.650
C8–N2–C9–C10	108.570	116.780	–123.250	–90.580
N2–C9–C10–C11	176.690	172.040	–176.430	–177.420
C9–C10–C11–C12	179.730	178.680	–179.720	179.630
C3–C2–C13–N3	–125.171	–138.460	128.220	–129.290
C2–C13–N3–C14	106.630	118.140	80.620	124.740
C2–C13–N3–H4	–53.870	–39.460	–42.080	–50.930
C13–N3–C14–N4	–170.700	–170.800	–176.780	–175.630
N3–C14–N4–C15	175.14	167.580	169.690	172.820
C14–N4–C15–C16	–109.630	–103.170	–110.910	–84.990
N4–C15–C16–C17	–177.630	–177.590	–177.400	–179.240
C15–C16–C17–C18	179.970	–179.970	–179.710	179.760
N1–H2...O2–C19 ^c	–176.610	117.470	107.700	124.360
O1–H1...O2–C19 ^c	96.760	–163.450	–153.680	–152.530
N2–H3...O3–C19 ^c	–43.840	–92.580	–89.200	–99.770

^a Hydrogen bond distance.

^b Belongs to guest molecules.

^c Due to hydrogen bond.

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{complex}} &= E[\text{ONIUM}(\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d}):\text{AM1})] \\ &\quad \times (\text{host/guest}) \\ &\quad - E[\text{ONIUM}(\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d}):\text{AM1})] \\ &\quad \times (\text{complexed host}) \\ &\quad - E[\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d})](\text{complexed guest}) \quad (4) \end{aligned}$$

$$\Delta E_{\text{binding}} = \Delta E_{\text{pre-rg.}}(\text{host}) + \Delta E_{\text{pre-rg.}}(\text{guest}) + \Delta E_{\text{complex}} \quad (5)$$

Above formulas are for complexation model of neutral molecule (host) interacting with mono- and dicarboxylate anions (guest) forming hydrogen-bonded complex without proton transfer. Since the proton-transferred complex as $[(\text{receptor}^-)(\text{guest}^-)]^{2-}$ species is formed, the binding energy of this system must be calculated from the proton transfer energy ($\Delta E_{\text{prot. transfer}}$) using the following equation:

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{binding}} &= \Delta E'_{\text{pre-rg.}}(\text{host}) + \Delta E'_{\text{pre-rg.}}(\text{guest}) \\ &\quad + \Delta E'_{\text{complex}} + \Delta E_{\text{prot. transfer}} \quad (6) \end{aligned}$$

where $\Delta E_{\text{prot. transfer}}$ is the summation of deprotonation of host, $\Delta E_{\text{deprot.}}(\text{host})$ and protonation of guest, $\Delta E_{\text{prot.}}(\text{guest})$. The corresponding enthalpy, $\Delta H_{\text{binding}}$ and Gibbs free energy, $\Delta G_{\text{binding}}$ can be written in the same fashion of Eq. (6) as following equations:

$$\begin{aligned} \Delta H_{\text{binding}} &= \Delta H'_{\text{pre-rg.}}(\text{host}) + \Delta H'_{\text{pre-rg.}}(\text{guest}) \\ &\quad + \Delta H'_{\text{complex}} + \Delta H_{\text{prot. transfer}} \quad (7) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta G_{\text{binding}} &= \Delta G'_{\text{pre-rg.}}(\text{host}) + \Delta G'_{\text{pre-rg.}}(\text{guest}) \\ &\quad + \Delta G'_{\text{complex}} + \Delta G_{\text{prot. transfer}} \quad (8) \end{aligned}$$

Table 2
Total energies of receptor 1, 1/acetate complex and binding energies at various methods

Methods	$E(\text{acetate})^a$	$E(1)^a$	$E(1/\text{acetate})^a$	$\Delta E_{\text{binding}}^b$
B3LYP/6-31G(d)//AM	–228.494016	–1794.592839	–2023.185133	–61.67
ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) ^c	–228.449661	–1172.335908	–1400.882594	–60.88
B3LYP/6-31G(d)/(B3LYP/6-31G(d):AM1) ^c	–228.449661	–1794.140520	–2022.683854	–58.78
ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3) ^c	–228.449661	–1172.381865	–1400.930699	–62.23
B3LYP/6-31G(d)/(B3LYP/6-31G(d):PM3) ^c	–228.449661	–1794.145595	–2022.683853	–55.60
B3LYP/6-31G(d)	–228.449661	–1794.157407	–2022.704800	–61.33

^a Total energies in hartree.

^b In kcal/mol.

^c Guest molecule is treated as high model.

The standard enthalpy ΔH° and Gibbs free energy changes ΔG° of all reactions have been derived from frequency calculations at ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) level of theory. The entropies ΔS° of their corresponding reactions were evaluated by a thermodynamic equation $\Delta S^\circ = (\Delta H^\circ - \Delta G^\circ)/T$ [24].

3. Results and discussion

Geometries of complexes 1 with acetate were optimized using AM1, ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3), ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) and B3LYP/6-31G(d) (target) methods as shown in Fig. 2 and their corresponding geometrical data are listed in Table 1. The ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) geometry is very similar to the target, B3LYP/6-31G(d) geometry as compared with other ONIOM methods, as indicated in Fig. 2. The total energies of 1/acetate complex derived from the AM1, ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3), ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) and B3LYP/6-31G(d) calculations are listed in Table 2. It shows that binding energies of 1/acetate complex which derived from the B3LYP/6-31G(d)//ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) and B3LYP/6-31G(d)//ONIOM(B3LYP/6-31G(d):PM3) energies ($\Delta E_{\text{binding}} = -58.78$ and -55.60 kcal/mol, respectively) are less accurate than their ONIOM energies ($\Delta E_{\text{binding}} = -60.88$ and -62.23 kcal/mol, respectively) as compared with the B3LYP/6-31G(d) binding energy ($\Delta E_{\text{binding}} = -61.33$ kcal/mol). As the various ONIOM(MO:MO) methods were applied on the receptor 1 and acetate interaction and complexation, the ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) calculation is selected as a most accurate method with low computing-time consumption. Binding energies, enthalpies, Gibbs free energies and entropies of complexation between receptor 1 and carboxylates obtained from ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) calculations are listed in Table 3. As consideration of binding energy, the 1/oxalate complex is the most stable complex ($\Delta E_{\text{binding}} = -134.11$ kcal/mol). Relative stabilities of complexes 1 with carboxylates are in decreasing order:

oxalate > malonate > succinate > glutarate > adipate > pimelate > suberate > azelate > acetate. The complexation system of receptor 1 and carboxylate is found to be an exothermic and spontaneous reactions as indicated by negative values as listed in Table 3. An average interaction entropy of the receptor 1 and carboxylate system is approximately $-52(\pm 3)$ kcal/mol. The ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) optimized geometries of complexes 1 with carboxylate guests are shown in Fig. 3. Free form structures of receptor 1 and 2, optimized using ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) method are shown in Fig. 4. There are two types of intramolecular hydrogen bonds to stabilize the most stable geometries of receptor 1 and 2; one caused by phenolic hydrogen interacting with a neighboring amine–nitrogen and another one by phenolic oxygen interacting with an another neighboring amine–hydrogen as illustrated in Fig. 4. The ionic sizes of carboxylate guests are in increasing order: acetate (ace), oxalate (oxa), malonate (mal), succinate (suc), glutarate (glu), adipate (adi), pimelate (pim), suberate (sub) and azelate (aze) as depicted in Fig. 5. For the host–guest system of the present work, preorganization energies of receptor 1, $\Delta E_{\text{preorg.}}(\text{host})$ and carboxylate guests,

Table 3
Binding energies, enthalpies, free energies and entropies of association of receptor 1 and various anionic guests

Guest	$\Delta E_{\text{binding}}^a$	$\Delta H^\circ, ^b$	$\Delta G^\circ, ^b$	$\Delta S^\circ, ^c$
Acetate	–60.88	–61.73	–46.61	–50.71
Oxalate	–134.11	–134.52	–119.56	–50.18
Malonate	–125.84	–126.21	–111.46	–49.47
Succinate	–108.20	–108.45	–93.64	–49.68
Glutarate	–103.75	–104.00	–88.54	–51.85
Adipate	–95.80	–95.54	–79.88	–52.52
Pimelate	–90.75	–91.17	–74.60	–55.54
Suberate	–86.51	–87.00	–70.34	–55.89
Azelate	–80.71	–80.89	–65.19	–52.14

^a In kcal/mol, derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) energies of frequency corrections, at 298.15 K.

^b In kcal/mol, at 298.15 K.

^c In cal/mol K, at 298.15 K.

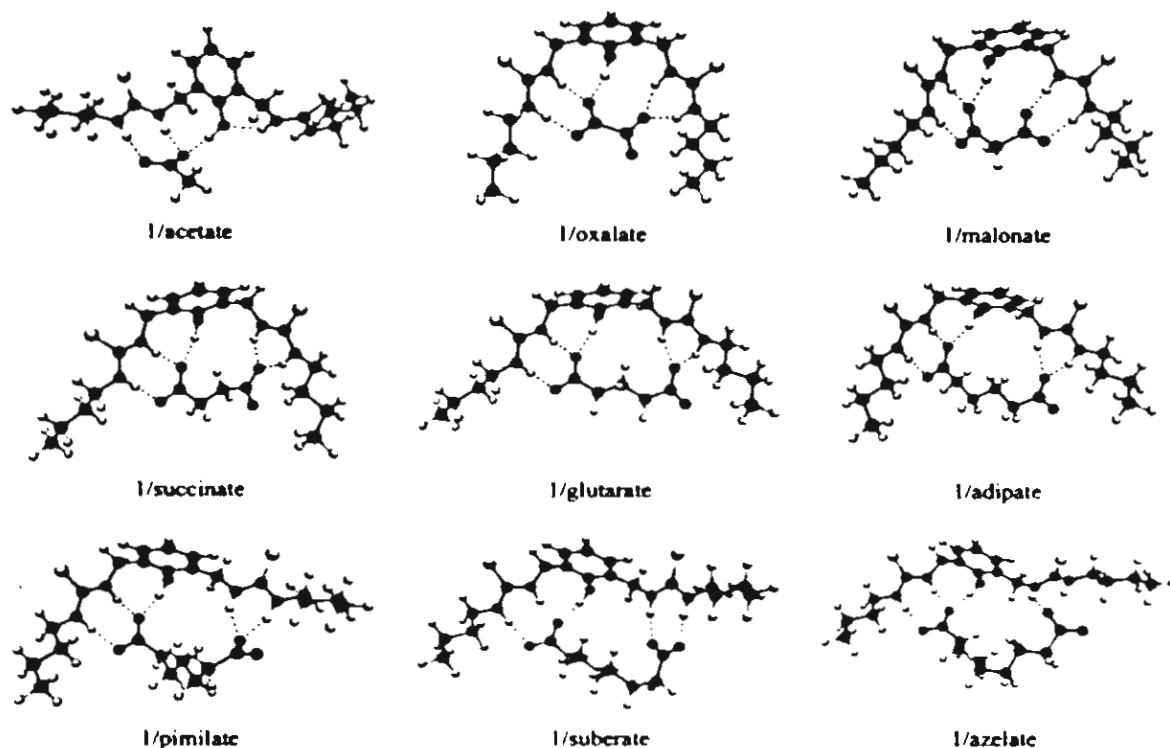


Fig. 3. ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) optimized geometries of complexes 1 with carboxylate guests.

$E_{\text{preorg.}}(\text{guest})$ are defined as energy difference between complex-form hosts and their isolated forms and between complexed guests and their isolated forms, respectively. The preorganization energies, $\Delta E_{\text{preorg}}(\text{host})$ and $\Delta E_{\text{preorg}}(\text{guest})$ listed in Table 4 are all positive values which correlate to the increment in their structural strains. The preorganization reactions caused by complexing process of either host or guest molecules are endothermic and non-spontaneous reactions as indicated in Table 4. The plot of preorganization energies of receptor 1, carboxylate guests, their binding and complexation energies are shown in Fig. 6.

Binding energies of receptor 2 and carboxylate guests and their corresponding thermodynamic properties derived from the ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) calculation are tabulated in Table 5. The 2/oxalate complex is the most stable complex which stabilized by the energy of -177.71 kcal/mol and presented as the $[(2^-(\text{oxalate}^-))]^{2-}$ instead of $[(2)(\text{oxalate}^{2-})]^{2-}$ species. For relative stability of complexes 2 with carboxylate guests are in decreasing order: malonate > succinate > glutarate > adipate > pimelate > suberate > azelate > acetate. The ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) optimized geometries of complexes 2 with carboxylates are shown in Fig. 7. Preorganization energies, their corresponding thermodynamic properties of receptor 2 and carboxylate guests and their complexation energies are listed in Table 6. Preorganization energies of receptor 2 and oxalate and their corresponding thermodynamic properties listed in Table 6 are not able to compare with complexes of other guests because its reaction

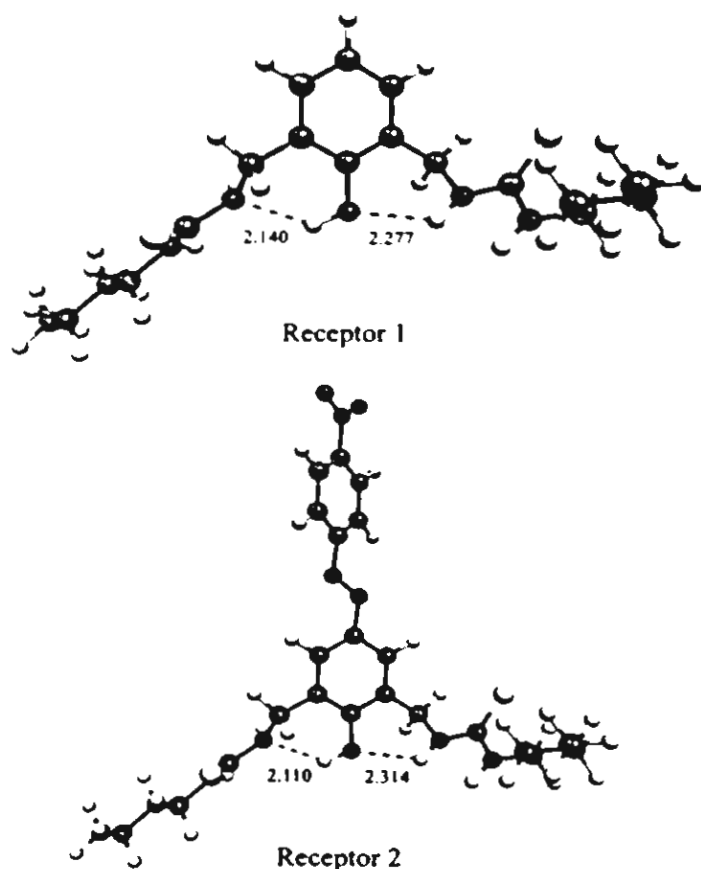


Fig. 4. ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) optimized geometries of receptor 1 and 2 (hydrogen bond lengths are in Å).

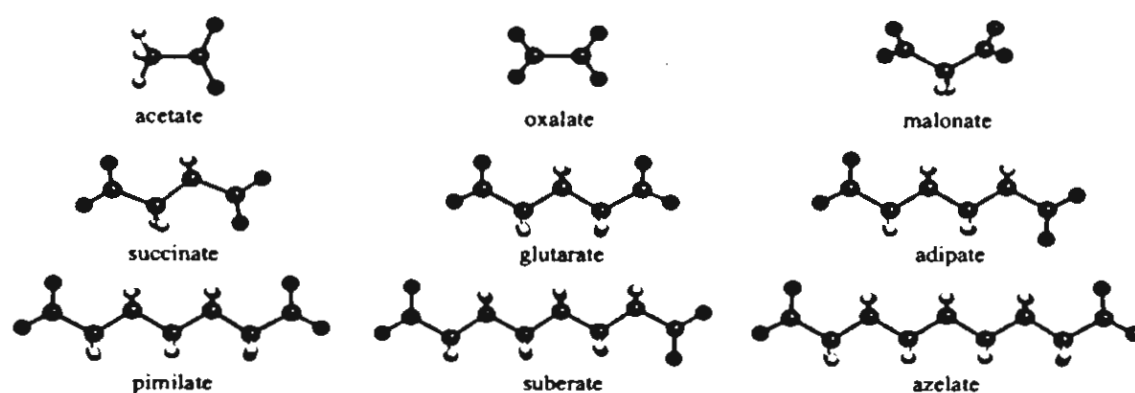


Fig. 5. B3LYP/6-31G(d) optimized geometries of free forms of carboxylate guests.

Table 4

Preorganization energies, corresponding thermodynamics of receptor 1 (host), carboxylates (guest) and their complexation energies derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) calculations

Host:guest	Host				Guest				$\Delta E_{\text{complex}}$
	$E_{\text{host}}^{\text{host}}$ ^a	ΔH^{O} ^b	ΔG^{O} ^b	ΔS^{O} ^c	$\Delta E_{\text{guest}}^{\text{guest}}$ ^a	ΔH^{O} ^b	ΔG^{O} ^b	ΔS^{O} ^c	
1:Acetate	8.25	7.24	10.47	-10.85	2.23	1.82	4.06	-7.52	-71.37
1:Oxalate	14.23	12.67	17.92	-17.63	4.71	4.06	5.73	-5.60	-153.04
1:Malonate	12.13	10.60	15.02	-14.82	3.96	3.37	4.97	-5.37	-141.93
1:Succinate	11.82	10.35	14.74	-14.72	8.77	7.66	10.66	-10.08	-128.79
1:Glutarate	12.05	10.64	15.09	-14.91	3.24	2.10	5.52	-11.44	-119.04
1:Adipate	11.31	9.86	14.60	-15.90	8.08	7.51	10.44	-9.86	-115.19
1:Pimelate	11.35	9.91	14.53	-15.49	10.36	9.11	12.94	-12.85	-112.46
1:Suberate	12.32	10.92	14.97	-13.58	14.98	13.70	16.66	-9.93	-113.81
1:Azelaate	12.35	11.06	15.09	-13.53	11.56	10.42	13.36	-9.84	-104.61

^a In kcal/mol, derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) energies with frequency corrections, at 298.15 K.

^b In kcal/mol, at 298.15 K.

^c In cal/mol K, at 298.15 K.

mechanism is different from others. Hydrogen bond distances found in 1/guest and 2/guest complexes are listed in Table 7. Carboxylate oxygens at right part of guests form a short and a long hydrogen bond distances in all complexes

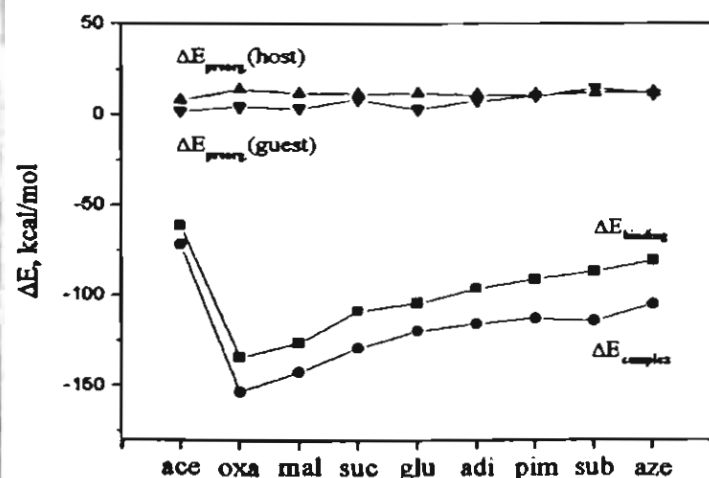


Fig. 6. Plot of preorganization energies of receptor 1 (host), carboxylates (guest), their complexation and binding energies against sizes of carboxylate guests.

except in 2/suberate. The complexation mechanism of receptor 2 and oxalate, proposed in Scheme 1, are composed of three reaction steps. First step is proton transfer reaction occurring via deprotonation and protonation processes of

Table 5

Binding energies, enthalpies, free energies and entropies of association of receptor 2 and various anionic guests

Guest	$\Delta E_{\text{binding}}$ ^a	ΔH^{O} ^b	ΔG^{O} ^b	ΔS^{O} ^c
Acetate	-54.29	-58.49	-30.78	-92.95
Oxalate ^d	-171.71 ^e	-171.71 ^f	-157.21 ^g	-48.61
Malonate	-137.39	-138.49	-119.54	-63.54
Succinate	-118.69	-119.61	-101.52	-60.67
Glutarate	-113.96	-114.32	-98.07	-54.50
Adipate	-105.50	-105.32	-88.82	-55.36
Pimelate	-101.21	-101.74	-84.15	-59.00
Suberate	-96.75	-97.33	-79.67	-59.23
Azelaate	-90.67	-90.86	-74.99	-53.24

^a In kcal/mol, derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) energies or frequency corrections, at 298.15 K.

^b In kcal/mol, at 298.15 K.

^c In cal/mol K, at 298.15 K.

^d In the form of proton-transferred complex, $[(2^-)(\text{oxalate}^-)]^{2-}$.

^e Derived from Eq. (6).

^f Derived from Eq. (7).

^g Derived from Eq. (8).

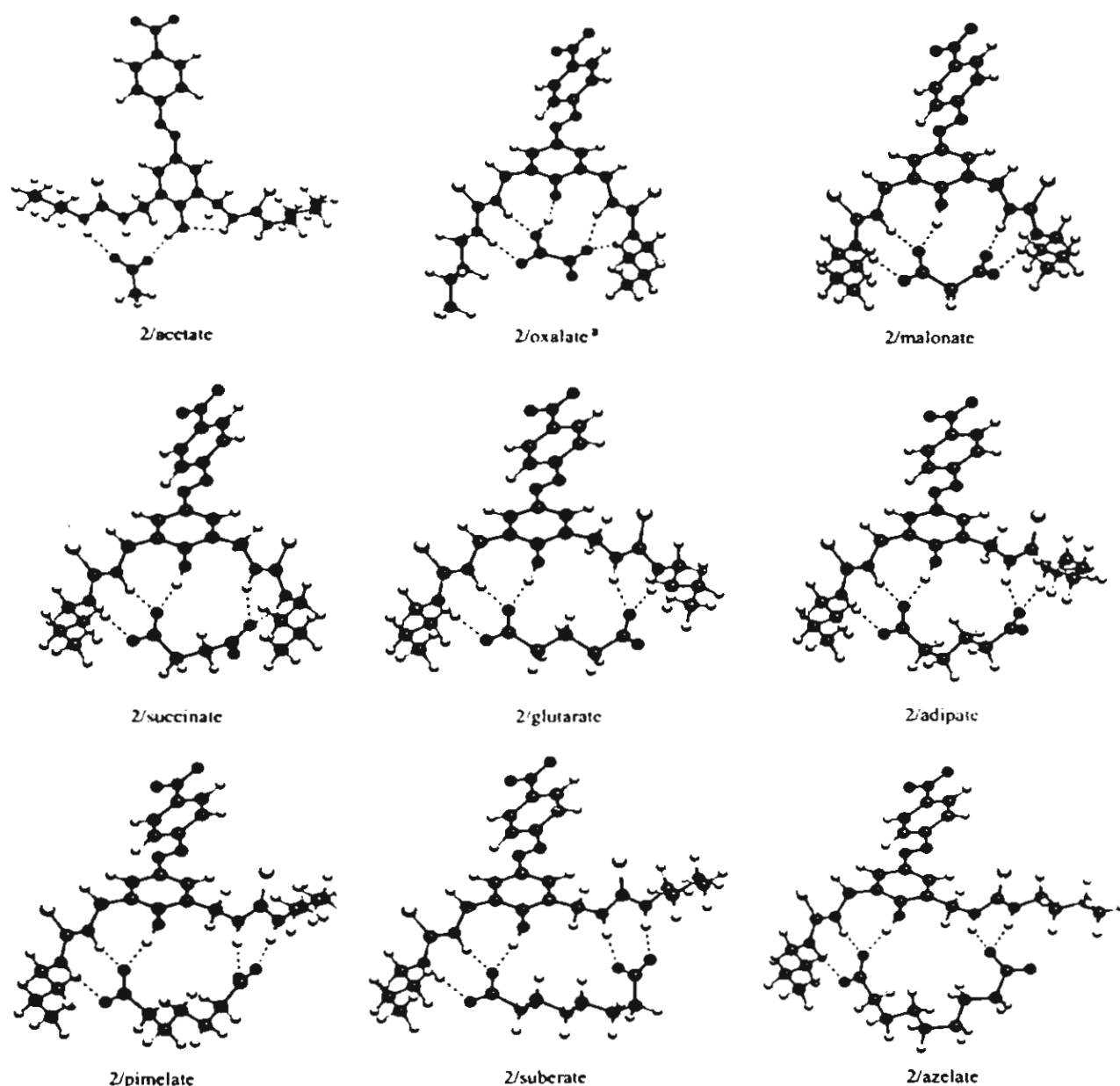


Fig. 7. ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) optimized geometries of complexes 2 with anionic guests (* proton-transferred structure exists as $[(2^-)(\text{oxalate}^-)]^{2-}$ species).

receptor 2 and oxalate, respectively. Second and third steps are preorganization and complexation, respectively.

Plot of preorganization energies of receptor 2, carboxylate guests (except oxalate), their binding and complexation energies are shown in Fig. 8. Binding interactions of receptor 1, 2 and carboxylate guests are described as multipoints hydrogen bonding, where two amine-hydrogen atoms and one phenolic hydrogen atom act as hydrogen bond donors in complex with acetate and all amine-hydrogen atoms and one phenolic hydrogen atom act as hydrogen bond donors in complex with dicarboxylates. As receptors 1 and 2 comprise of chromophore part and their abilities of intermolecular association with carboxylate

guests, they are, therefore, able to be developed as carboxylate chemosensor.

4. Conclusions

The geometries of complexes of receptor 1 and 2 with acetate, oxalate, malonate, succinate, glutarate, adipate, pimelate, suberate and azelate were carried out using the ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) calculations which found to be the most reliable as compared with the target B3LYP/6-31G(d) method. The most stable complexes of receptor 1 and 2 are 1/oxalate and 2/malonate, respectively.

Table 6

Preorganization energies, corresponding thermodynamics of receptor 2 (host), carboxylates (guest) and their complexation energies derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) calculations

Host:guest	Host				Guest				$\Delta E_{\text{complex}}$
	$\Delta E_{\text{preorg}}^a$	$\Delta H^{\text{O},b}$	$\Delta G^{\text{O},b}$	$\Delta S^{\text{O},c}$	$\Delta E_{\text{preorg}}^a$	$\Delta H^{\text{O},b}$	$\Delta G^{\text{O},b}$	$\Delta S^{\text{O},c}$	
2:Acetate	6.80	2.97	15.40	-41.70	5.71	5.30	7.55	-7.55	-61.09
2:Oxalate ^d	4.49 ^e	3.33 ^e	9.29 ^e	-20.01	3.76 ^e	3.88 ^e	3.51 ^a	1.25	3.76
2:Malonate	13.51	11.16	21.01	-33.02	4.22	3.64	5.18	-5.18	-150.89
2:Succinate	13.16	11.51	17.88	-21.38	8.73	7.62	10.63	-10.09	-131.85
2:Glutarate	13.17	10.98	20.46	-31.82	3.50	2.36	5.74	-11.33	-127.13
2:Adipate	12.41	10.22	19.90	-32.46	8.11	7.53	10.55	-10.15	-117.91
2:Pimelate	12.62	10.38	20.22	-32.99	12.89	11.64	15.24	-12.08	-113.82
2:Suberate	13.44	11.83	18.82	-23.44	15.37	13.51	19.18	-19.04	-110.19
2:Azelaate	12.56	10.56	19.72	-30.72	12.57	11.37	14.66	-11.04	-103.23

^a In kcal/mol, derived from the ONIOM (B3LYP/6-31G(d):AM1) energies of frequency corrections, at 298.15 K.

^b In kcal/mol, at 298.15 K.

^c In cal/mol K, at 298.15 K.

^d In the form of proton-transferred complex, $[(2^+)(\text{oxalate}^-)]^{2-}$.

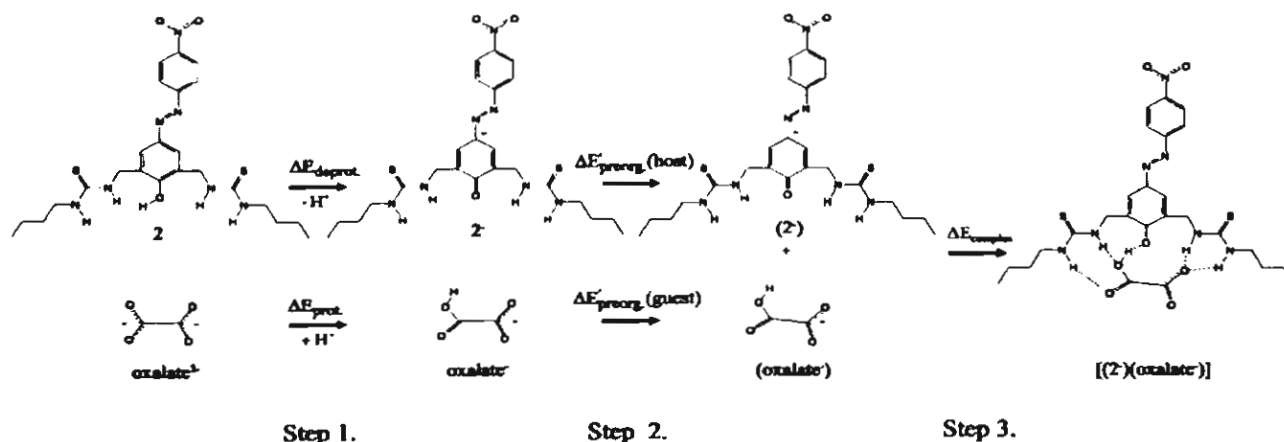
^e Evaluated due to the mechanism proposed in Scheme 1.

Table 7

Hydrogen bond distances (Å) found in 1/guest and 2/guest complexes

Complexes	O2...H1	O2...H2	O3...H3	O4...H4	O4...H5	O5...H5
1/ace	1.613	1.790	1.880	—	—	—
1/oxa	1.600	1.710	1.760	1.840	1.720	2.870 ^a
1/mal	1.779	1.700	1.790	1.680	2.680 ^a	1.760
1/suc	1.783	1.730	1.750	1.850	1.710	2.770 ^a
1/glu	1.758	1.730	1.790	1.860	1.710	2.820 ^a
1/adi	1.779	1.750	1.810	1.920	1.700	2.810 ^a
1/pim	1.720	1.751	1.830	1.940	1.730	2.730 ^a
1/sub	1.760	1.735	1.820	1.770	2.620 ^a	1.770
1/aze	1.710	1.875	1.870	2.080	1.690	2.830 ^a
2/ace	1.942	2.040	2.110	—	—	—
2/oxa	1.600	1.710	1.760	1.840	1.720	2.870 ^a
2/mal	1.693	1.680	1.800	1.670	2.710 ^a	1.760
2/suc	1.700	1.729	1.770	1.840	1.720	2.770 ^a
2/glu	1.684	1.720	1.800	1.830	1.720	2.820 ^a
2/adi	1.710	1.740	1.822	1.890	1.700	2.800 ^a
2/pim	1.700	1.710	1.849	1.730	2.620 ^a	1.760
2/sub	1.690	1.721	1.830	1.750	1.730	1.750
2/aze	1.720	1.750	1.820	1.970	1.710	2.739 ^a

^a Defined as long hydrogen bond distances.



Scheme 1. Proposed proton transfer mechanism of interaction between receptor 2 and oxalate to form proton-transferred complex (reaction energies are in kcal/mol). Steps 1, 2 and 3 are proton transfer process, preorganization and complexation, respectively.