



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การสังเคราะห์และถอดรหัสนี้เธอร์ตาอิก[4]รวันชัตใหม่และการศึกษาการจับกับ
แคลโคอิกน แอนโกลิกน และ อีเทรียโมอิกน

โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธวัชชัย ตันจุลธานี
รองศาสตราจารย์ ดร. วิมล เวียงพริ้วสุทร

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พฤษภาคม 2544

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การสังเคราะห์เอกสารงานอีเธอร์คาลิก[4]ชาวจีนชนิดใหม่และการศึกษาการจับกับ
แคทไอออน แอนไอออน และ อินทรีย์โมเลกุล

คณะผู้วิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชวิรัช ตันทุลานี
รองศาสตราจารย์ ดร. วิทยา เรืองพรวิสุทธิ

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รับที่	- 3 ค.ย. 2546
เลขทะเบียน	00007
เลขเรียกหนังสือ	46

๒๒๕๕

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

โครงการวิจัยห้องปฏิบัติการสนับสนุนการวิจัย (สทว.)

ชั้น 4 อาคาร เคส เล่ม ทศพล
เลขที่ 979/17-21 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน
เขตพญาไท กรุงเทพมหานคร 10200
โทร 298-0455 โทรสาร 298-0476
Home page : <http://www.srtr.or.th>
E-mail : srtr@srtr.or.th



กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยที่ได้ให้เงินทุนอุดหนุนโครงการวิจัยชิ้นนี้จนสำเร็จลงด้วยดี ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร. วิทยา เรืองพรวิสุทธิ และรองศาสตราจารย์ ดร. รัตนา เสียงประเสริฐกิจ-มากี ที่ได้ดูแลให้คำแนะนำและถ่ายทอดประสบการณ์ในการทำวิจัยให้แก่ผู้วิจัยจนสามารถทำงานวิจัยได้อย่างต่อเนื่อง

ขอขอบคุณท่านผู้ดูแลเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์และแมสสเปกโตรมิเตอร์ ศูนย์เทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารบางอย่าง ขอขอบคุณศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้ความอนุเคราะห์ในการวิเคราะห์หาธาตุองค์ประกอบและดำเนินการทดลองเอ็นเอ็มอาร์ที่อุณหภูมิต่างๆ และขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ ที่ได้อุดหนุนค่าใช้จ่ายบางส่วนในการวิเคราะห์และพิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร

ขอขอบคุณ ดร.นงนุช ใจบุญ และ ดร.ณรงค์ศักดิ์ ชัยชิต ที่ได้กรุณาวิเคราะห์โครงสร้างผลึกของสารให้ รวมทั้งภาควิชาฟิสิกส์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ศูนย์รังสิต ที่ได้อนุญาตให้ใช้เครื่องเอกซเรย์ดิฟแฟร็กโตมิเตอร์สำหรับวิเคราะห์โครงสร้างผลึก

ท้ายที่สุดนี้ขอขอบคุณคณาจารย์และข้าราชการในภาควิชาเคมีทุก ๆ ท่านที่ได้อำนวยความสะดวกให้แก่งานวิจัยชิ้นนี้ ตลอดจนนิสิตทุกท่านในห้องปฏิบัติการวิจัยเคมีซูปราโมเลคิวลาร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในความวิริยะอุตสาหะช่วยเหลือจนงานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี

บทคัดย่อ

เลขที่สัญญา: PDF/55/2540

ชื่อโครงการ: การสังเคราะห์เฮกซะคาเวอโรอีเธอร์คาติก(4)ซาารีนชนิดใหม่และการศึกษาการจับกับแคทไอออน แอนไอออนและอินทรีย์โมเลกุล

ผู้ดำเนินการวิจัย:

หัวหน้าโครงการ: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธวัชชัย ตันทุสนาน

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นักวิจัยที่เลี้ยง: รองศาสตราจารย์ ดร. วิทยา เรืองพรวิสุทธิ

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: tthawato@chula.ac.th

ระยะเวลาดำเนินโครงการ: 1 สิงหาคม 2540 ถึง 30 เมษายน 2544

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์เฮกซะคาเวอโรอีเธอร์คาติก(4)ซาารีนที่มีหมู่เอมีนแบบต่างๆ และศึกษาสมบัติในการจับกับ แคทไอออน แอนไอออน และโมเลกุลอินทรีย์ของสารที่สังเคราะห์ได้ ตลอดจนศึกษาความเป็นไปได้ในการนำสารที่สังเคราะห์ได้มาประยุกต์ใช้งานในการแยกโลหะไอออน แอนไอออน และ อินทรีย์โมเลกุลออกจากสิ่งแวดล้อม

ระเบียบวิธีวิจัย: ปฏิริยาการคอนเดนเซชันระหว่างอนุพันธ์อัลดีไฮด์ของคาติก(4)ซาารีนและเอมีนที่เหมาะสมจะให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารรูปซิฟเบส จากนั้นทำการรีดิวซ์สารซิฟเบสด้วย NaBH_4 แล้วไปรคอนเนทด้วย HCl ใน CH_3OH จะได้ผลิตภัณฑ์รูปแอมโมเนียมออกมา จากนั้นทำปฏิริยาสะเทินกับ NaOH จะได้สารประกอบเฮกซะเบนซีนควาเวอโรอีเธอร์คาติก(4)ซาารีน ส่วนอนุพันธ์ฟิรดินของคาติก(4)ซาารีนสังเคราะห์ได้จากปฏิริยาแทนที่แบบนิวคลีโอฟิลิกระหว่างคาติก(4)ซาารีนกับ 4-chloromethyl pyridine การศึกษาการจับกับแคทไอออน แอนไอออน และโมเลกุลอินทรีย์ของสารที่สังเคราะห์ได้กระทำโดยวิธีไปรคอนเนชันเอมอาร์และโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชัน

ผลการทดลอง: ได้สังเคราะห์สารดังต่อไปนี้คือ 25,26,27- N,N',N'' -tri((2-ethoxy)benzyl)ethylene tetraamine-*p*-tert-butylcalix[4]arene-4HCl (5a) 25,26,27- N,N',N'' -tri((4-ethoxy)benzyl)ethylene tetraamine-*p*-tert-butyl calix[4]arene-4HCl (5b) 25,27-2,2'-(2,2'-(2,5,8-triaza)nonyl)diphenoxy)diethyl)-*p*-tert-butylcalix[4]arene (7) 25,27-[N,N' -di((2-ethoxy)benzyl)propylenediamine]-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene dihydrochloride (10) และ 5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-bis[(4-pyridylmethyl)oxy]-26,28-dihydroxycalix[4]arene (11) สาร 5a และ 5b สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบ 1:1 กับ NO_3^- , Br^- และ I^- โดยมีลำดับของความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นเป็น $\text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{Br}^-$ เมื่อใช้ Na^+ เป็นแคตไอออนแคทไอออน เมื่อเปลี่ยนแคทไอออนเป็น K^+ พบว่าค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ 5a ต่อ Br^- และ I^- จะมีค่าสูงขึ้นกว่าเมื่อใช้ Na^+ อย่างไรก็ตามพบว่า 5b จะเกิดสารประกอบที่เชิงซ้อนที่เสถียรมากกับ I^- เมื่อใช้แคทไอออนเป็น Bu_4N^+ สาร 7 จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้กับ Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} และ Zn^{2+} โดยมีลำดับของความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นเป็น $\text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$ ส่วนสาร 11 จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ catechol resorcinol และ phthalic acid อีกทั้งให้โครงสร้างซูปราโมเลคิวลาร์ที่น่าสนใจอีกด้วย

อภิปรายและสรุปผลการทดลอง: จากผลการทดลองพบว่าขนาดของโพรงของอินแคนด์และแคตไอออนแคทไอออนมีผลต่อการจับกับแอนไอออนของทั้ง 5a และ 5b โพรงควาเวอโรอีเธอร์ใน 5a จะชอบจับกับ K^+ มากกว่า Na^+ ส่วนโพรงที่จับแอนไอออนของ 5b จะมีขนาดใหญ่กว่าของ 5a สาร 7 จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบ 1:1 กับ Cu^{2+} , Ni^{2+} และ Co^{2+} และแบบ 1:2 ในกรณีของ Zn^{2+} ผลการทดลองแสดงว่าสาร 7 สามารถจับ Cu^{2+} ได้ค่อนข้างจำเพาะเจาะจง ผลของการจับอย่างเลือกจำเพาะของสาร 11 ต่อ catechol resorcinol และ phthalic acid รวมทั้งโครงสร้างซูปราโมเลคิวลาร์ที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากอันตรกิริยาพันธะไฮโดรเจนและแรง van der Waals

คำสำคัญ: คาติก(4)ซาารีน ซิฟเบส เอ็นเอมอาร์ไทเทรชัน โพเทนชิโอเมตริกไทเทรชัน การจับแอนไอออน

Abstract

Project Code: PDF/55/2540

Project Title: Synthesis of New Aza Crown Ether Calix[4]arenes and Studies of Their Binding Properties towards Cations, Anions and Organic Molecules

Investigators:

Project head: Assistant Professor Dr. Thawatchai Tuntulani
Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University

Mentor: Associate Professor Dr. Vithaya Ruangpornvisuti
Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University

E-mail Address: ttawatch@chula.ac.th

Project Period: August 1, 1997 to April 30, 2001

Objectives: To develop the synthesis methodology for new aza calixarenes containing various types of amines and to study binding properties of the synthesized molecules towards cations, anions and organic molecules and the possibility to use the synthesized molecules for separation of cations, anions and organic molecules from environments

Methodology: Condensation reactions between aldehyde derivatives of calix[4]arene and suitable amines were carried out to give Schiff base products. The Schiff base compounds were reduced with NaBH_4 and subsequently protonated with HCl in CH_3OH to produce ammonium derivatives. Neutralization of the ammonium derivatives with NaOH resulted in new aza benzene crown ether calix[4]arenes. The pyridine derivative of calix[4]arene was synthesized by a nucleophilic substitution reaction between calix[4]arene and 4-chloromethylpyridine. The binding properties of the synthesized compounds towards cations, anions and organic molecules were studied by ^1H NMR and potentiometric titrations.

Results: Compounds, 25,26,27- N,N',N'' -tri((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butyl calix[4]arene-4HCl (**5a**), 25,26,27- N,N',N'' -tri((4-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butyl calix[4]arene-4HCl (**5b**), 25,27-[2,2'-(2,2'-((2,5,8-triazanonyl)diphenoxy)diethyl)-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene (**7**), 25,27-[N,N' -di((2-ethoxy)benzyl)propylenediamine]-26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butyl calix[4]arene dihydrochloride (**10**) and 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,27-bis[(4-pyridylmethyl)oxy]-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**11**) have been synthesized. Compounds **5a** and **5b** can form 1:1 complexes towards NO_3^- , Br^- and I^- , and the complex stabilities vary as follows: $\text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{Br}^-$ (using Na^+ as counteranion). In the presence of K^+ , the association constants of **5a** towards Br^- and I^- are higher than using Na^+ . However, **5b** forms the most stable complexes with I^- , when Bu_4N^+ is used as counteranion. Compound **7** can form complexes with Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} and Zn^{2+} , and the order of stability varies as $\text{Cu}^{2+} \gg \text{Ni}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$. Compound **11** can form complexes with catechol, resorcinol and phthalic acid and also gives interesting supramolecular structures.

Discussion and Conclusion: Size of the ligand cavity and counteranions play an important role in anion binding ability of **5a** and **5b**. The crown ether cavity in **5a** prefer to bind K^+ over Na^+ . The result also suggests that the anion binding cavity of **5b** is bigger than that of **5a**. Compound **7** form 1:1 ligand/metal complexes with Cu^{2+} , Ni^{2+} and Co^{2+} and a 1:2 complex with Zn^{2+} . The result show that compound **7** bind Cu^{2+} selectively. The selective binding of **11** towards catechol, resorcinol and phthalic acid and their fascinating supramolecular structures are found to depend on hydrogen bonding and van der Waals interactions.

Keywords: calix[4]arene, Schiff base, NMR titration, potentiometric titration, anion binding

สรุปย่อ (Executive Summary)

เลขที่สัญญา: PDF/55/2540

ชื่อโครงการ: การสังเคราะห์เอซาลาควาโนอีเธอร์คลาสิก[4]ซารีนชนิดใหม่และการศึกษาการจับกับแคทไอออน แอนไอออนและอินทรีย์โมเลกุล

ผู้ดำเนินการวิจัย:

หัวหน้าโครงการ: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชวิชัย ตันจุลانی
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
นักวิจัยพี่เลี้ยง: รองศาสตราจารย์ ดร. วิทยา เรืองพรวิสุทธิ์
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: ltthawatc@chula.ac.th

ระยะเวลาดำเนินโครงการ: 1 สิงหาคม 2540 ถึง 30 เมษายน 2544

วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์เอซาลาควาโนอีเธอร์คลาสิก[4]ซารีนที่มีหมู่ เอมีน แบบ ทูตียภูมิ และ ตติยภูมิ และอนุพันธ์ต่าง ๆ
2. เพื่อศึกษาสมบัติในการจับกับ แคทไอออน และ แอนไอออน ของสารที่สังเคราะห์ได้
3. เพื่อศึกษาสมบัติในการจับกับอินทรีย์โมเลกุลของสารที่สังเคราะห์ได้
4. เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการนำสารที่สังเคราะห์ได้มาประยุกต์ใช้งานในการแยก (separation) โลหะไอออน แอนไอออน และ อินทรีย์โมเลกุล

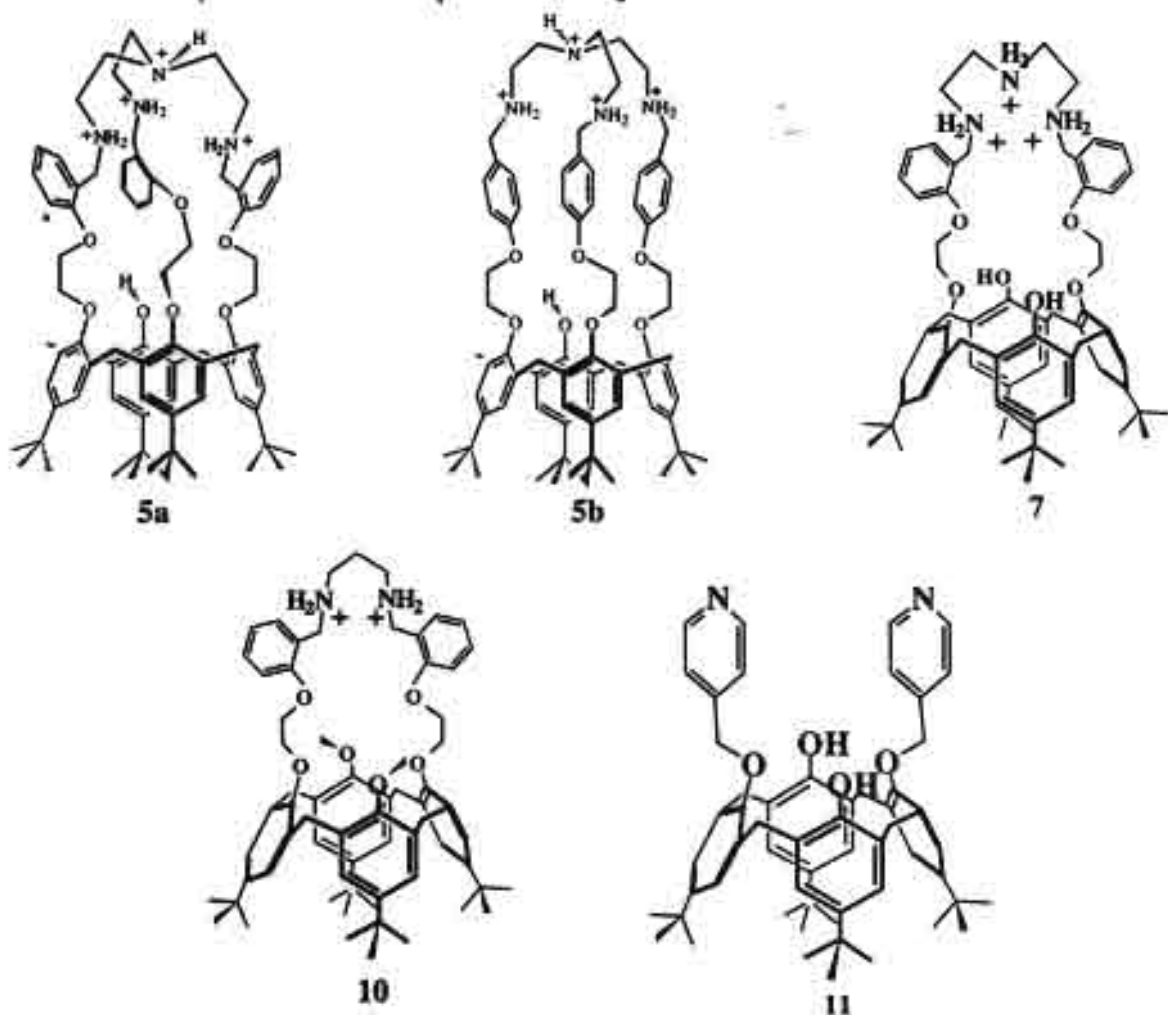
ระเบียบวิธีวิจัย

การสังเคราะห์อนุพันธ์เอซาลาเบนซีนควาโนอีเธอร์ของคลาสิก[4]ซารีนโดยทั่วไปจะอาศัยปฏิกิริยาก่อนแอดเดนชันระหว่างอนุพันธ์อัลดีไฮด์ของคลาสิก[4]ซารีนกับเอมีนที่เหมาะสมซึ่งจะให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารรูปซิฟเบส จากนั้นทำการรีดิวซ์สารซิฟเบสด้วย NaBH_4 แล้วไปร่ตอนเนทด้วย HCl ใน CH_3OH จะได้ผลิตภัณฑ์รูปแอมโมเนียมออกมา จากนั้นทำปฏิกิริยาสะเทินกับ NaOH จะได้สารประกอบเอซาลาเบนซีนควาโนอีเธอร์คลาสิก[4]ซารีน ส่วนอนุพันธ์พรีดีนของคลาสิก[4]ซารีนสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาแทนที่แบบนิวคลีโอฟิลิก ระหว่างคลาสิก[4]ซารีนกับ 4-chloromethyl pyridine โดยทั่วไปจะพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมดด้วยเทคนิคเอ็นเอ็มอาร์สเปกโตรสโกปี แมสสเปกโตรเมทรี และการวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบ การศึกษาการจับกับแคทไอออน แอนไอออน และโมเลกุลอินทรีย์ของสารที่สังเคราะห์ได้

กระทำโดยวิธีโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์และโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชัน ส่วนการศึกษาการเปลี่ยนโครงรูปและหาอัตราการพลิกกลับไปมา (rate of conformational interconversion) ของวงเฟนิลในหน่วยคาสิก[4]ซารินกระทำโดยใช้เทคนิคเอ็นเอ็มอาร์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน (variable temperature NMR spectroscopy)

ผลการทดลองและอภิปราย

ได้ทำการสังเคราะห์สารประกอบที่สำคัญสำหรับงานวิจัยชิ้นนี้ 5 ชนิดด้วยกันคือ 25,26,27-*N,N',N''*-tri((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene-4HCl (5a) 25,26,27-*N,N',N''*-tri((4-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene-4HCl (5b) 25,27-[2,2'-(2,5,8-triazanonyl)diphenoxy]diethyl-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene (7) 25,27-[*N,N'*-di((2-ethoxy)benzyl)propylenediamine]-26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene dihydrochloride (10) และ 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,27-bis[(4-pyridylmethyl)oxy]-26,28-dihydroxycalix[4]arene (11) แล้วศึกษาการเปลี่ยนโครงรูปของหน่วยคาสิก[4]ซาริน การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออน แอนไอออน และโมเลกุลอินทรีย์ สามารถสรุปประเด็นสำคัญที่ได้จากการทดลองดังต่อไปนี้



• จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 5a และ 5b กับแอนไอออนชนิดต่าง ๆ ได้แก่ F^- , Br^- , I^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , AsO_2^- , HPO_4^{2-} และ $H_2PO_4^-$ พบว่าเมื่อเคาน์เตอร์แคทไอออนเป็นไฮเดียม ทั้ง 5a และ 5b จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบที่มีอัตราส่วนของลิแกนด์ต่อแอนไอออนเป็น 1:1 โดยจะมีความเสถียรเป็นลำดับดังนี้คือ $NO_3^- > I^- > Br^-$ ทั้งนี้ลิแกนด์ 5a จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ NO_3^- ได้เสถียรมากกว่า 5b แต่ลิแกนด์ 5b จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ I^- ได้เสถียรมากกว่า 5a การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ 5a และ 5b กับ AsO_2^- , CO_3^{2-} และ PO_4^{3-} พบว่ามีการ deprotonation เกิดควบคู่ไปกับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนด้วย อย่างไรก็ตามพบว่า 5a และ 5b จะไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ F^- และ SO_4^{2-} นอกจากนี้ในกรณีของแอนไอออนที่มีทรงกลมอย่าง Br^- และ I^- เมื่อเปลี่ยนเคาน์เตอร์แคทไอออนเป็น Bu_4N^+ และ K^+ พบว่าทั้ง 5a และ 5b จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Br^- และ I^- ได้เสถียรมากขึ้นเมื่อเคาน์เตอร์แอนไอออนเป็น Bu_4N^+ อย่างไรก็ตามพบว่า K^+ สามารถที่จะทำให้สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 5a กับ Br^- และ I^- มีความเสถียรเพิ่มขึ้น 1.0-1.5 เท่า ทั้งนี้อาจจะบอกเป็นนัยว่า K^+ สามารถไปโคออร์ดิเนตอยู่ในโพรงของกราวนอีเธอร์ได้ดีกว่า Na^+ อีกทั้งเป็นไปได้ว่า K^+ จะทำให้เกิดการจัดตัวของโพรงทริฟลอโรอะซิเตตของสาร 5a ใหม่ให้เหมาะสมกับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแอนไอออนได้เสถียรขึ้น

• จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสาร 10 พบว่าชนิดของตัวทำละลายจะมีผลต่ออัตราเร็วของการพลิกกลับไปกลับมา (rate of conformational interconversion) ของวงเฟนิลในหน่วยคาสิก[4]ซารีน โดยในตัวทำละลาย DMSO- d_6 จะมีอัตราการเปลี่ยนโครงสร้างเป็น $111.0\ s^{-1}$ และในตัวทำละลาย CD_3OD เป็น $94.6\ s^{-1}$

• ลิแกนด์ 7 สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Co^{2+} , Ni^{2+} และ Cu^{2+} แบบ 1:1 (ลิแกนด์ 7 ต่อไอออนของโลหะ) และ Zn^{2+} แบบ 1:2 โดยมีความเสถียรตามลำดับดังนี้ $Cu^{2+} \gg Ni^{2+} > Co^{2+} > Zn^{2+}$ นอกจากนี้ยังพบสารประกอบเชิงซ้อน $Cu_7(MeO)^+$ อีกด้วย อย่างไรก็ตามสาร 10 ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหน่วยคาสิก[4]ซารีนพบว่าไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Zn^{2+} แต่อย่างใด

• จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 11 กับโมเลกุลอินทรีย์ต่าง ๆ ได้แก่ 1,3-dialdehyde crown *p-tert*-butylcalix[4]arenes (สาร 2a และ 2b) acetylacetone 1,2-diaminoethane 2,6-diaminopyridine catechol resorcinol hydroquinone phthalic acid isophthalic acid และ terephthalic acid พบว่าสาร 11 สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้กับ resorcinol catechol และ phthalic acid เท่านั้นโดยมีความเสถียรเป็นลำดับดังนี้คือ phthalic acid ($\log K = 5.41$) > resorcinol ($\log K = 3.13$) > catechol ผลจาก NOESY แสดงให้เห็นว่า ทั้งอันตรกิริยาแบบพันธะไฮโดรเจน และแรง van der Waals มีผลทำให้เกิดการเลือกจับกับสารดังกล่าวแล้วยังทำให้เกิดโครงสร้างซูปราโมเลคิวลาร์ (supramolecular structure) ที่น่าสนใจอีกด้วย

ผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ

ได้ตีพิมพ์ผลงานของงานวิจัยในวารสารระดับนานาชาติไปแล้วจำนวน 3 เรื่องดังนี้

Benzo Crown *p*-tert-Butylcalix[4]arene and Its Host-Guest Chemistry" *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3985.

2. Veravong, S.; Ruangpornvisuti, V.; Piposananakaton, B.; Sukwattanasinitt, M.; Tuntulani, T. "Synthesis of Tetraalkylated Calix[4]arenes and Studies of Their Conformational Behaviors" *ScienceAsia* **2000**, 26, 163.
3. Tuntulani, T.; Tumcharern, G.; Ruangpornvisuti, V. "Recognition Studies of a Pyridine-Pendant Calix[4]arene with Neutral Molecules: Effects of Non-Covalent Interactions on Supramolecular Structures and Stabilities" *J. Incl. Phenom.* **2001**, 39, 47.

และกำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์และกำลังจะส่งตีพิมพ์อีก 2 เรื่องได้แก่

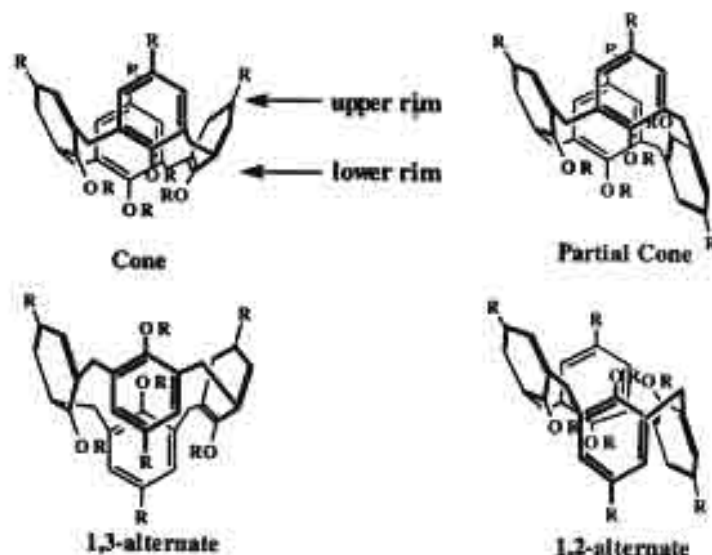
4. Tuntulani, T.; Poompradub, S.; Thavornyutikarn, P.; Jaiboon, N.; Ruangpornvisuti, V.; Chaichit, N.; Asfari, Z.; Vicens, J. "Aza Crown Ether Calix[4]arenes Containing Cation and Anion Binding Sites: Effects of Metal Ions towards Anion Binding Ability" submitted for publication in *Tetrahedron Lett.*
5. Tuntulani, T.; Poompradub, S.; Thavornyutikarn, P.; Jaiboon, N.; Ruangpornvisuti, V.; Chaichit, N.; Asfari, Z.; Vicens, J. "Design and Synthesis of Tripodal Aza Crown Ether Calix [4]arenes: Anion Binding Studies and Role of Counteranions towards Anion Binding Ability" in preparation for submitting in *Tetrahedron* or *J. Incl. Phenom.*

สารบัญเรื่อง

	หน้า
1. บทนำ	1
2. ผลงานวิจัย	4
2.1 วัตถุประสงค์ของโครงการ	4
2.2 การดำเนินงานวิจัย	5
2.2.1 การสังเคราะห์ทฤษฎีบทที่สอดคล้องกับเนื้อหาบทเรียนของคณิตศาสตร์...	5
2.2.2 การสังเคราะห์เนื้อหาบทเรียนคณิตศาสตร์ในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง...	10
2.2.3 การสังเคราะห์ทฤษฎีบทที่สอดคล้องกับเนื้อหาบทเรียน...	13
2.3 ผลงานวิจัยที่ได้รับ	15
2.3.1 การสังเคราะห์ทฤษฎีบทที่สอดคล้องกับเนื้อหาบทเรียนของคณิตศาสตร์...	15
2.3.2 การสังเคราะห์เนื้อหาบทเรียนคณิตศาสตร์ในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง...	24
2.2.3 การสังเคราะห์ทฤษฎีบทที่สอดคล้องกับเนื้อหาบทเรียน...	31
2.4 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	40
2.5 เอกสารอ้างอิง	42
3. ผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ	45
4. ผลงานในรูปแบบอื่นๆ	45
ภาคผนวก ก ผลงานตีพิมพ์ที่ได้จากโครงการนี้	
ภาคผนวก ข ข้อมูลและรายละเอียดทางคริสต์ศักราชของสาร 5a	

1. บทนำ

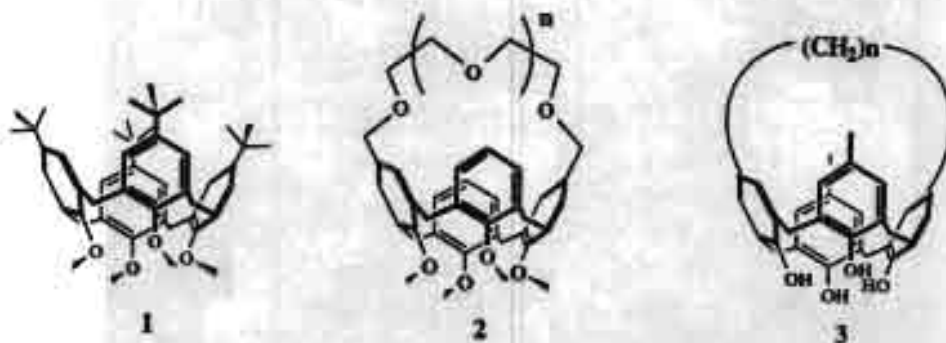
ในระยะยี่สิบปีที่ผ่านมาได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ชนิดต่าง ๆ ของคาลิก[4]ซารินและได้มีการศึกษาสมบัติของการเป็น host หรือ receptor ของโมเลกุลที่สังเคราะห์ได้ต่อไอออนของโลหะ แอนไอออน และโมเลกุลอินทรีย์¹⁻² คาลิก[4]ซารินจัดเป็นสารประกอบประเภท metacyclophane ชนิดหนึ่งสามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยา condensation ของฟีนอลซึ่งมีหมู่แทนที่อยู่ตรงตำแหน่งพารา (para-substituted phenol) กับฟอร์มัลดีไฮด์³ เนื่องจากเป็นสารประกอบที่เตรียมได้ง่าย ไม่ยุ่งยาก อีกทั้งมีความเสถียรต่อสภาพอากาศ ทำให้มีผู้นิยมนำมาศึกษาวิจัยทางด้านเคมีซูปราโมเลคิวลาร์กันอย่างแพร่หลาย⁴ เนื่องจากวงเฟนิลของคาลิก[4]ซารินเชื่อมต่อกันด้วยสะพานเชื่อมเมธิลีน (methylene bridge) ดังนั้นวงเฟนิลจึงสามารถหมุนรอบสะพานเชื่อมเมธิลีนได้ ทำให้คาลิก[4]ซารินมีโครงรูปที่เป็นไปได้อยู่ 4 แบบคือ cone, partial cone, 1,2-alternate และ 1,3-alternate⁵ ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยโครงรูปแบบโคนจะเป็นโครงรูปที่เสถียรและพบมากที่สุดเนื่องจากมีพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุล (intramolecular hydrogen bonding) ยึดวงฟีนอลเอาไว้



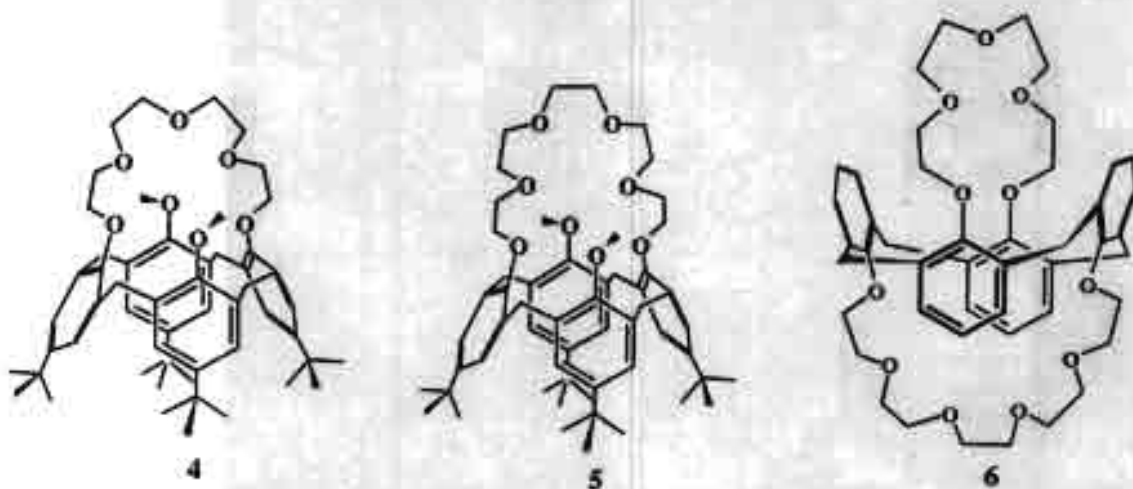
รูปที่ 1 โครงรูปต่าง ๆ ของคาลิก[4]ซาริน

การศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงโครงรูปของเทตระเมทิลเลท (tetramethylate) คาลิก[4]ซาริน (1) ก็เป็นเรื่องที่ได้รับความสนใจจากนักเคมีที่ทำวิจัยเกี่ยวกับคาลิกซารินมากเรื่องหนึ่งเนื่องจากอนุพันธ์ของคาลิก[4]ซารินชนิดนี้จะไม่มีพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุลยึดวงฟีนอลเอาไว้อีกต่อไป จึงได้มีผู้ศึกษาโครงรูปที่เป็นไปได้ของของสาร 1 โดยวิธีการทางเคมีควอนตัมและโดยการศึกษาด้วยการใช้เทคนิคเอ็นเอ็มอาร์สเปกโตรสโกปี⁶⁻⁹ Shinkai และคณะได้รายงานไว้ว่าเมื่อเพิ่มขั้วของตัวทำละลาย ความเข้มข้นของโครงรูปแบบโคนของสาร 1 จะเพิ่มขึ้น¹⁰ ต่อมา Reinhoudt และคณะได้รายงานถึงกลไกของการเปลี่ยนกลับไปกลับมา (conformational interconversion) ของโครงรูปของอนุพันธ์ของคาลิก[4]ซารินประเภทหนึ่ง (2) ซึ่งมีหมู่เมทิลเชื่อมอยู่กับ lower rim ทั้งสี่หมู่และมีสะพานเชื่อมซึ่งเป็นสายโซ่ไกลโคลิกอยู่บนส่วน upper rim¹⁰ พบว่าโครงรูปของสารเหล่านี้จะถูกจำกัดอยู่เพียงโครงรูปโคนและพาร์

เขียลโตนเท่านั้น นอกจากนี้งานวิจัยของ Böhrer และคณะพบว่า การเคลื่อนที่ของวงเอริลของอนุพันธ์ คาลิก[4]ซารินอีกชนิดหนึ่ง (3) จะขึ้นอยู่กับความยาวของหมู่สะพานเชื่อม โดยสาร 3 จะอยู่ในรูปของ 1,3-alternate ถ้าหากสะพานเชื่อมสั้น¹¹

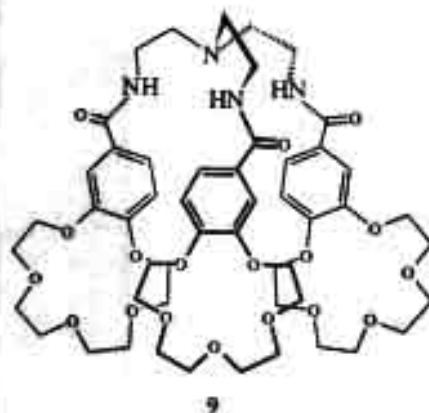
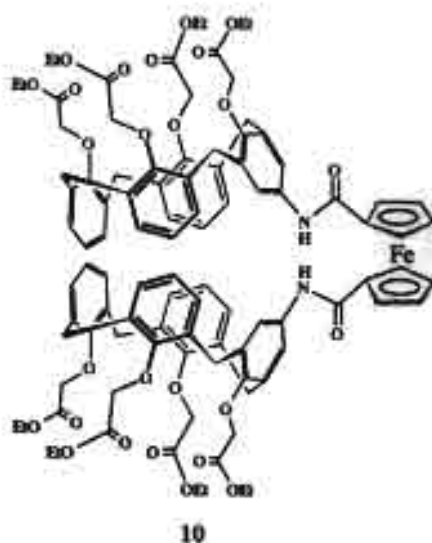
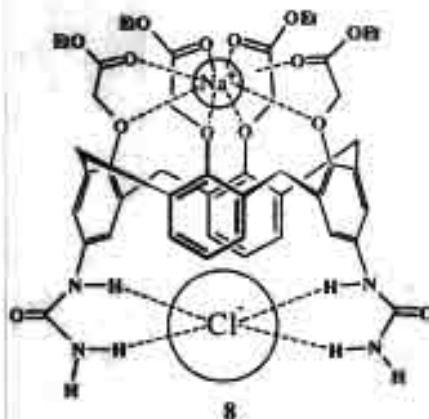
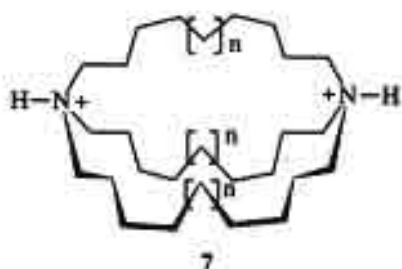


เนื่องจากโมเลกุลของคาลิก[4]ซารินประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซีที่มีความว่องไวต่อปฏิกิริยาเคมี ทำให้สามารถเตรียมอนุพันธ์ต่าง ๆ ที่ต้องการได้โดยสะดวก อนุพันธ์ที่เตรียมได้จะแสดงสมบัติ host-guest chemistry ได้ดีเพียงใดขึ้นอยู่กับ การออกแบบโครงสร้างให้มีหมู่ donor ที่มีความเหมาะสม (ซึ่ง อาจเป็น O N หรือ S อะตอม) และมีขนาดของโพรงที่เหมาะสมกับไอออนที่ต้องการศึกษา จึงได้มีผู้ดัดแปลงเชื่อมต่อกาลิก[4]ซารินกับหมู่ฟังก์ชันต่าง ๆ มากมาย Ungaro และคณะได้ทำการสังเคราะห์คาลิกซัควารานีเออร์ (4 และ 5)¹²⁻¹³ ขึ้น และได้ศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของคาลิกซัควารานีเออร์ทั้งสอง กับไอออนของโลหะแอลคาไลพบว่าคาลิกซัควารานีเออร์ 4 จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ K^+ อย่างจำเพาะเจาะจง ส่วนคาลิกซัควารานีเออร์ 5 จะเลือกจับกับ Cs^+ ไอออน¹⁴ ต่อมา Kim และคณะได้สังเคราะห์คาลิก[4]ซารินบิสควารานี 6 ซึ่งหน่วยคาลิกซัควารานีอยู่ในโครงรูปแบบ 1,3-alternate¹⁵ และพบว่าสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบอัตราส่วนของลิแกนด์ต่อไอออนของโลหะเป็น 1:2¹⁶ โดยเป็นโลหะชนิดเดียวเช่น K^+ กับ K^+ หรือต่างชนิดกันเช่น K^+ กับ Cs^+ ก็ได้

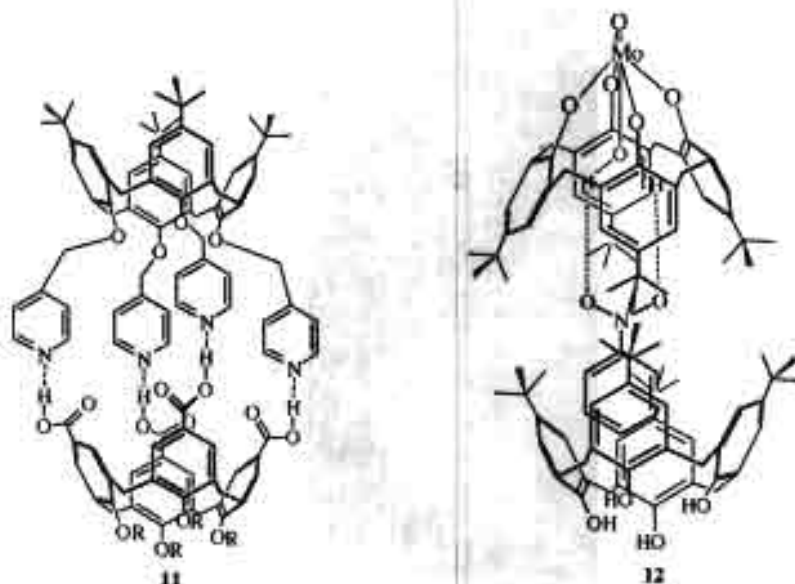


ในระยะสิบปีที่ผ่านมาได้มีนักเคมีสนใจสังเคราะห์สารซึ่งสามารถจับกับแอนไอออน (anion receptor) และศึกษาสมบัติการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแอนไอออนไว้อย่างมากมายดังปรากฏในบท

ความแบบ review¹⁷⁻²³ ทั้งนี้สามารถแบ่ง anion receptor ได้เป็นสองประเภทใหญ่ๆ คือ ชนิดที่มีประจุบวก (positively charged host) กับชนิดที่เป็นกลางทางไฟฟ้า (electroneutral host) บทบาทของสารประกอบแมโครไซคลิก (macrocylic compound) ในฐานะตัวจับแอนไอออนได้ถูกค้นพบมาตั้งแต่ปี 1968 โดย Park และคณะได้ค้นพบว่าสารที่มีลักษณะเป็น molecular cage หรือที่เรียกว่า katapinand (7) สามารถจับกับเฮไลด์แอนไอออนได้ดีโดยสามารถบังคับการเลือกจับกับแอนไอออนที่มีขนาดแตกต่างกันได้ด้วยการเปลี่ยนแปลงความยาวของสายโซ่แอลคิลที่เชื่อมต่อระหว่างหน่วยจับแอนไอออน²⁴ ต่อมากลุ่มวิจัยของ Lehn ก็ค้นพบว่าลิแกนด์ชนิดที่เป็น macrobicyclic และ macrotricyclic โพลีเอมีนสามารถที่จะเลือกจับกับ Cl^- และ N_3^- ได้ตามลำดับ²⁵⁻²⁷ เมื่อไม่นานมานี้ Reinhoudt และคณะได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของคาลิก[4]ซาริน (8) ซึ่งส่วนที่เป็น upper rim จะเชื่อมกับหมู่ ethyl ester ซึ่งเป็นส่วนที่รองรับไอออนของโลหะและส่วนที่เป็น lower rim เชื่อมต่อกับยูเรียซึ่งสามารถจับกับแอนไอออน พบว่าสารชนิดนี้จะสามารถจับกับ Cl^- ได้ดีกว่าเมื่อมี Na^+ ปะกุกอยู่ด้วยเท่านั้น²⁸ นอกจากนี้กลุ่มวิจัยของ Beer ยังได้ทำการสังเคราะห์สารแมโครไซคลิกประเภทที่สามารถจับได้ทั้งแคทไอออนและแอนไอออนได้พร้อมกันและศึกษาสมบัติการจับกับแอนไอออนเมื่อมีแคทไอออนชนิดต่าง ๆ อยู่ เป็นต้นว่าสาร rhenium(I) bipyridyl amide crown ether ซึ่งพบว่าจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ KCl ได้อย่างมีประสิทธิภาพ²⁹ สาร tripodal tris(amido benzo-15-crown-5) (9) ซึ่งค้นพบว่าสามารถจับกับ Cl^- และ ReO_4^- ได้ดีเมื่อมีโลหะโซเดียมจับอยู่ในวงควานอี่เรอร์³⁰ และสาร bis(calix[4]arene) ferrocene (10) ซึ่งพบว่าสัญญาณทางเคมีไฟฟ้าเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนต่อปริมาณของ Br^- เมื่อมี Li^+ อยู่ด้วย³¹



นอกจากไอออนของโลหะและแอนไอออนแล้วยังได้มีผู้สนใจศึกษาการจับกับโมเลกุลอินทรีย์ของอนุพันธ์ต่าง ๆ ของคาลิก[4]ซารินด้วย³²⁻³⁴ คาลิก[4]ซารินซึ่งมีองค์ประกอบเป็นพีริโตนบน upper rim สามารถจับกับอนุพันธ์ของยูเรียเช่น imidazolidone ในอัตราส่วน 1:1 ได้³² อนุพันธ์ของคาลิก[4]ซารินซึ่งส่วนที่เป็น upper rim ของวงเฟนิลทั้งสี่ถูกแทนที่ด้วยหมู่คาร์บอกซิลิกสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับคาลิก[4]ซารินซึ่งส่วนที่เป็น lower rim เป็นหมู่ฟิรินแบบ 1:1 ได้เป็นสาร 11 โดยอาศัยอันตรกิริยาแบบพันธะไฮโดรเจน³³ Corazza และคณะได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ oxo-molybdenum calix[4]arene ซึ่ง oxo-molybdenum จะจับกับส่วนที่เป็นอะตอมของฟีนอลิกออกซิเจนของวงคาลิกซ์³⁴ อนุพันธ์ของคาลิก[4]ซารินชนิดนี้สามารถจับกับคาลิก[4]ซารินอีกวงหนึ่งในในโครเมนซินได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน 12



สำหรับโครงการวิจัยหลังปริญญาเอกนี้จะทำการสังเคราะห์เฮซาคาลิก[4]ซารินชนิดต่าง ๆ ทั้งแบบวงปิดและแบบวงเปิดโดยมีในโครเจน และ ออกซิเจนเป็นคอนเนอร์ (donor) โดยออกแบบให้มีโครงสร้างเหมาะสมในการจับกับ แคทไอออน แอนไอออน และโมเลกุลอินทรีย์ เป็นการค้นคว้าวิจัยเพื่อนำไปสู่องค์ความรู้ใหม่ด้านเคมีโคออร์ดิเนชัน และเคมีซูพราโมเลคิวลาร์ อันเป็นพื้นฐานต่องานวิจัยเพื่อการแยกสารให้บริสุทธิ์หรืองานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสารตรวจวัด (sensing agent) สำหรับแคทไอออน แอนไอออน หรือโมเลกุลอินทรีย์ในสิ่งแวดล้อมได้ต่อไป

2. ผลงานวิจัย

2.1 วัตถุประสงค์ของโครงการ

- 2.1.1 เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์เฮซาคาลิกซารินที่หมู่ เอมีน แบบ ทูติบภูมิ และ คติบภูมิ และ อนุพันธ์ต่าง ๆ
- 2.1.2 เพื่อศึกษาสมบัติในการจับกับ แคทไอออน และ แอนไอออน ของสารที่สังเคราะห์ได้
- 2.1.3 เพื่อศึกษาสมบัติในการจับกับอินทรีย์โมเลกุลของสารที่สังเคราะห์ได้

2.1.4 เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการนำสารที่สังเคราะห์ได้มาประยุกต์ใช้งานในการแยก (separation) โลหะไอออน แอนไอออน และ อินทรีย์โมเลกุล

2.2 การดำเนินงานวิจัย

เนื่องจากโครงการนี้ได้ทำการสังเคราะห์และศึกษาสมบัติของเอซาคาลิกซารินที่มีหมู่เอมีนเป็นองค์ประกอบไว้หลายชนิด แต่ละชนิดจะมีความแตกต่างกันในโครงสร้างและสมบัติต่าง ๆ พอสมควร ในรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์นี้จึงขอแยกการวิธีการดำเนินงานวิจัยออกเป็น 3 ส่วนคือ

2.2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ที่รีพอดัลแคปเอซาเบนโซคราวนของคาลิก[4]ซารินสำหรับจับกับแคทไอออนและแอนไอออน ตลอดจนการศึกษาสมบัติการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออนและแอนไอออนด้วยวิธีเอ็มเอ็มอาร์ไทเทรชัน

2.2.2 การสังเคราะห์เอซาเบนโซคราวนคาลิก[4]ซาริน การศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงรูป และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างเอซาครวานอีเธอร์คาลิกซารินที่สังเคราะห์ได้กับไอออนของโลหะทรานซิชันโดยวิธีโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชัน

2.2.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิรินของคาลิก[4]ซาริน และการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโมเลกุลอินทรีย์

2.2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของคาลิก[4]ซารินที่มีหมู่เอมีนชนิดต่าง ๆ สำหรับจับกับแคทไอออนและแอนไอออน ตลอดจนการศึกษาสมบัติการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออนและแอนไอออนด้วยวิธีเอ็มเอ็มอาร์ไทเทรชัน

ก. เครื่องมือวิเคราะห์ บันทึก $^1\text{H-NMR}$ สเปกตรัมด้วยเครื่อง nuclear magnetic resonance spectrometer รุ่น Bruker ACF 200 MHz หรือ Bruker DRX 400 MHz หรือ GEOL 500 MHz โดยละลายสารตัวอย่างใน CDCl_3 หรือ DMSO-d_6 และบันทึกค่า chemical shift โดยอาศัยสัญญาณของ residual proton ในตัวทำละลายเป็น internal reference

วิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบด้วยเครื่อง Perkin Elmer CHON/S Analyzer PE2400 series II บันทึกผล FAB แมสสเปกตรัมด้วยเครื่อง VG-Analytical ZAB HF Mass spectrometer ส่วน ESI-TOF แมสสเปกตรัมบันทึกด้วยเครื่อง Micromass LCT mass spectrometer หาจุดหลอมเหลวด้วยเครื่อง Electrothermal 9100 และบันทึกผลของ FT-IR สเปกตรัมด้วยเครื่อง Nicolet Impact 410 FT-IR spectrophotometer

ข. สารเคมีและวัสดุที่ใช้ในการสังเคราะห์

สารเคมีและวัสดุที่ใช้ทั้งหมดเป็นชนิด standard analytical grade ของบริษัท BDH J.T. Baker หรือ Merck ตัวทำละลายที่ใช้เช่น acetone dichloromethane ethyl acetate hexane และ methanol ผ่านการกลั่นและเก็บรักษาใน molecular sieve ขนาด 4 Å ตัวทำละลาย DMF ผ่านการกลั่นและทำให้ปราศจากน้ำก่อนใช้ทุกครั้ง³⁵ แยกสารที่สังเคราะห์ได้ด้วย column chromatography โดย silica gel (kieselgel 60, 0.063-0.200 mm, Merck) และติดตามปฏิกิริยาด้วย thin layer chromatography (TLC)

โดยใช้ silica gel plates (kieselgel 60 F₂₅₄, 1 mm, Marck) สารประกอบ 2-(2'-bromoethoxy) benzaldehyde (1a)³⁶ 4-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde (1b)³⁷ และ *p*-tert-butylcalix[4]arene³ เตรียมได้จากขั้นตอนตามเอกสารอ้างอิง

ค. วิธีการสังเคราะห์

การสังเคราะห์ 25,26,27-tri((2-ethoxy)benzaldehyde-*p*-tert-butylcalix[4]arene (3a) และ 25,26,27-tri((4-ethoxy)benzaldehyde-*p*-tert-butylcalix[4]arene (3b)

ผสม *p*-tert-butylcalix[4]arene (6.05 กรัม, 9.34 มิลลิโมล) barium oxide (5.20 กรัม, 33.90 มิลลิโมล) และ DMF (150 มิลลิลิตร) ลงในขวดกันกลบ 2 คอ ขนาด 250 มิลลิลิตร คนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเติมสารละลาย 2-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde (1a) (8.56 กรัม, 28.64 มิลลิโมล) ใน DMF (50 มิลลิลิตร) ลงไปที่ละหยด คนของผสมตลอดเวลาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 7 วัน ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นปล่อยให้สารละลายเย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้อง นำของผสมมาระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ภาวะความดันต่ำ ได้ของผสมสีน้ำตาลอ่อน ละลายของผสมที่ได้ใน dichloromethane เติม 3 M hydrochloric acid จนกระทั่ง pH ของสารละลายเป็น 1 สกัดแยกชั้นอินทรีย์ออกด้วย dichloromethane แล้วตุน้ำออกโดยใช้ sodium sulfate anhydrous กรองและนำสารละลายที่ได้มาระเหยตัวทำละลายออกจนหมด ได้เป็นของเหลวสีน้ำตาล นำสารที่ได้มาแยกผลิตภัณฑ์ด้วย silica gel column โดยใช้ dichloromethane เป็นตัวชะ เพื่อแยกผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ 25,26,27-tri((2-ethoxy)benzaldehyde)-*p*-tert-butylcalix[4]arene (3a) ออกจาก 25,27-di((2-ethoxy)benzaldehyde)-*p*-tert-butylcalix[4]arene (2a) จากนั้นทำการตกผลึกด้วย methanol ใน dichloromethane ได้สาร 3a เป็นผลึกรูปเข็ม (2.17 กรัม, 21%)

สามารถสังเคราะห์ 2b (0.20 กรัม, 2%) และ 3b (5.53 กรัม, 46%) ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง *p*-tert-butylcalix[4]arene (7.03 กรัม, 10.83 มิลลิโมล) และ 4-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde (7.42 กรัม, 32.63 มิลลิโมล) ใน DMF (50 มิลลิลิตร) เช่นเดียวกับการสังเคราะห์ 3a

3a: ¹H-NMR spectrum (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.41 and 9.74 (s each, 2H and 1H, -Ar(C=O)H); 7.63-6.32 (m, 20H, aromatic protons); 5.22 (s, 1H, ArOH); 4.90, 4.42 and 4.16 (m, 12H, -OCH₂CH₂O-); 4.24 and 3.29 (m, 4H each, ArCH₂H₂Ar); 1.36-0.82 (m, 36H, -Ar-*t*-C₄H₉). FAB MS (m/z): 1092.5. Anal. Calcd. for 3a (C₇₇H₈₀O₁₀): C, 77.99; H, 7.37. Found: C, 78.11; H, 7.17.

3b: ¹H-NMR spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.76 and 9.68 (s each, 2H and 1H, -Ar(C=O)H), 7.57 and 7.43 (d each, *J*_{HH} = 8.7 Hz, 4H and 2H, -OArH_a), 7.19 (s, 2H, HOArH), 7.14 (s, 2H, ROArH), 6.70 and 6.63 (d each, *J*_{HH} = 8.7 Hz, 4H and 2H, -OArH_b), 6.54 (s, 4H, ROArH), 5.40 (s, 1H, HOAr), 4.86 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.45 and 3.32 (d each, *J*_{HH} = 12.4 Hz, 4H each, ArCH₂H₂Ar), 4.28 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.13 (s, 8H, OCH₂CH₂O), 1.36 (s, 18H, HOAr-

$t\text{-C}_4\text{H}_9$ and $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$, 0.82 (s, 18H, $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$). MALDI-TOF MS (m/z): 1093.6. Anal. Calcd. for **3b** ($\text{C}_{77}\text{H}_{90}\text{O}_{10}$): C, 77.99; H, 7.37. Found: C, 77.91; H, 7.52.

การสังเคราะห์ 25,26,27- N,N',N'' -tri-((2-ethoxy)benzyl)ethylenetriamine-*p*-tert-butylcalix[4]arene (**4a**) และ 25,26,27- N,N',N'' -tri-((4-ethoxy)benzyl)ethylenetriamine-*p*-tert-butylcalix[4]arene (**4b**)

เติมสารละลาย tris(2-amino)ethylamine (0.16 กรัม, 1.10 มิลลิโมล) ในตัวทำละลายผสม dichloromethane (10 มิลลิลิตร) และ acetonitrile (50 มิลลิลิตร) ที่สะท้อนแสงในขวดกันกลม 2 ขอนขนาด 500 มิลลิลิตร ที่บรรจุของผสมของ **3a** (1.00 กรัม, 0.92 มิลลิโมล) และ acetonitrile (250 มิลลิลิตร) คนของผสมตลอดเวลากายได้บรรจุภาชนะในโตรีเจนพร้อมทั้งให้ความร้อนจนกระทั่งรีฟลักซ์เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ปรากฏผงสีขาวตกตะกอนลงมาจากนั้นปล่อยให้สารละลายเย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้อง กรองของแข็งสีขาวของ **4a** ออกจากของผสมแล้วล้างตะกอนด้วย acetonitrile และทำให้แห้งโดยใช้ปั๊มสุญญากาศ (1.03 กรัม, 95%)

สามารถสังเคราะห์ **4b** (3.23 กรัม, 97%) จากปฏิกิริยาระหว่าง **3b** (3.05 กรัม, 2.79 มิลลิโมล) และ tris(2-aminoethyl)amine (0.50 กรัม, 3.43 มิลลิโมล) ใน acetonitrile (250 มิลลิลิตร) โดยวิธีการเช่นเดียวกับข้างบน

4a: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.93 and 8.83 (s each, 1H and 2H, -CH=N-); 7.91-6.45 (m, 20H, aromatic protons); 5.30 (s, 1H, -ArOH); 5.16, 4.53 and 4.04 (m, 12H, $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2.89 (m, 12H, $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$); 4.39 and 4.33, 3.39 and 3.32 (d each, 2H each, $J_{\text{HH}} = 13$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{H}_2\text{Ar}$); 1.36, 1.27 and 0.79 (s each, 9H, 9H and 18H, $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ and $\text{HOAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$). FAB MS (m/z): 1185.7. Anal. Calcd. for **4a**· H_2O ($\text{C}_{77}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{O}_8$): C, 76.84; H, 7.87; N, 4.65. Found: C, 76.70; H, 7.61; N, 4.24.

4b: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.07 and 7.86 (s each, 1H and 2H, -CH=N-), 7.38 (d, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 4H, -OArH_a), 7.20 (s, 2H, HOArH), 7.18 (s, 2H, ROArH), 6.73 (d, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 4H, -OArH_b), 6.62 (d, $J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, 2H, ROArH_a), 6.52 (d, $J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, 2H, ROArH_b), 6.32 (s, 1H, HOAr), 6.13 (d, $J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 2H, ROArH), 6.02 (d, $J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 2H, ROArH), 4.92 and 3.32 (d each, $J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, 4H, $\text{ArCH}_2\text{H}_2\text{Ar}$), 4.56 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.33 and 3.23 (d each, $J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, 4H, $\text{ArCH}_2\text{H}_2\text{Ar}$), 4.28-4.02 (m, 10H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.74 (m, 4H, $\text{CH=NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.64 (m, 2H, $\text{CH=NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.83 (m, 4H, $\text{CH=NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.59 (m, 2H, $\text{CH=NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.39 (s, 9H, $\text{HOAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), 1.36 (s, 9H, $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), 0.83 (s, 18H, $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$). MALDI-TOF MS (m/z): 1184.6. Anal. Calcd. for **4b** ($\text{C}_{77}\text{H}_{92}\text{N}_4\text{O}_7$): C, 78.01; H, 7.82; N, 4.73. Found: C, 77.95; H, 7.66; N, 4.77.

การสังเคราะห์ 25,26,27- N,N',N'' -tri-((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-tert-butylcalix[4]arene·4HCl (**5a**) และ 25,26,27- N,N',N'' -tri-((4-ethoxy)benzyl) ethylenetetraamine-*p*-tert-butylcalix[4]arene·4HCl (**5b**)

เติมสาร 4a (1.00 กรัม, 0.84 มิลลิโมล) ใน dichloromethane (50 มิลลิลิตร) และ sodium borohydride (0.63 กรัม, 0.02 มิลลิโมล) มากเกินพอ ลงในขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตร คนของผสมตลอดเวลาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 10 ชั่วโมง ทำจิต sodium borohydride ที่เหลือด้วยน้ำกลั่นปริมาณมากเกินพอ หลังจากนั้นสกัดแยกชั้นสารอินทรีย์และล้างด้วยน้ำกลั่นจนกระทั่งสารละลายที่ได้มีสภาวะเป็นกลาง ทำจิตน้ำด้วย sodium sulfate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายออกจนแห้ง ละลายของแข็งที่ได้ด้วย methanol ปริมาณน้อย ๆ และทำให้เป็นกรดด้วย hydrochloric acid 0.74% V/V ใน methanol จนกระทั่ง pH เป็น 1 ระเหยตัวทำละลายออกซ้ำ ๆ ผลิตภัณฑ์ 5a จะตกตะกอนออกมาเป็นของแข็งสีขาว (0.92 กรัม, 81%)

สามารถสังเคราะห์ 5b (1.44 กรัม, 84%) จากปฏิกิริยาระหว่าง 4b (1.52 กรัม, 1.283 มิลลิโมล) และ NaBH_4 (0.92 กรัม, 24.35 มิลลิโมล) ใน methylenechloride (300 มิลลิลิตร) โดยวิธีการเช่นเดียวกับการสังเคราะห์ 5a

5a: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9.78 and 9.38 (s each, broad, 4H and 2H, $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$); 7.86, 7.66, 7.57, 7.34 and 7.03 (m, 12H, H_a , H_b , H_c and H_d); 7.17 and 7.11 (s each, 2H each, ROArH and HOArH); 6.54 and 6.46 (s each, 2H each, ROArH); 5.80 (s, 1H, ArOH); 5.13 (m, broad, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.62-4.39 (m, 6H, $\text{H}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{-Ar}$ and 4H, ArCH_2Ar); 4.18 (m, broad, 10H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ and 4H, ArCH_2Ar); 2.82-2.75 (m, 12H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}_2$); 1.30, 1.20 and 0.73 (s each, 9H, 9H and 18H, $\text{HOAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ and $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$). ESI-TOF MS (m/z): 1192.1 *Anal. Calcd.* for 5a-4H₂O ($\text{C}_{77}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{Cl}_4$): C, 65.69; H, 8.44; N, 3.78. *Found*: C, 65.61; H, 7.87; N, 3.97.

5b: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 and 8.23 (s each, broad, 4H and 2H, $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$), 7.79 (d, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 4H, $-\text{OArH}_a$), 7.36 (d, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 2H, $-\text{OArH}_b$), 7.14 (s, 2H, HOArH), 7.10 (s, 2H, ROArH), 6.92 (d, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 4H, $-\text{OArH}_c$), 6.54 (m, 6H, ROArH and $-\text{OArH}_d$), 6.12 (s, 1H, HOAr), 4.56 and 3.30 (d each, $J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, 4H, $\text{ArCH}_2\text{H}_g\text{Ar}$), 4.55-4.40 (m, 14H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, ArCH_2N and $\text{ArCH}_2\text{H}_g\text{Ar}$), 4.20-3.98 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, ArCH_2N), 3.70 (s, br, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.41-3.10 (m, 10H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.25 (d, $J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{H}_g\text{Ar}$), 1.34 (s, 9H, $\text{HOAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), 1.32 (s, 9H, $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), 0.82 (s, 18H, $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$). MALDI-TOF MS (m/z): 1191.8 *Anal. Calcd.* for 5b ($\text{C}_{77}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{O}_7\text{Cl}_4$): C, 69.15; H, 7.69; N, 4.19. *Found*: C, 69.19; H, 7.76; N, 4.16.

25,26,27- N,N',N'' -tri((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-tert-butylcalix[4]arene (6a) และ 25,26,27- N,N',N'' -tri((4-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-tert-butylcalix[4]arene (6b)

เติมสารละลายอิ่มตัวของ NaOH ใน methanol ที่หยดลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ที่บรรจุสารละลายของ 25,26,27- N,N',N'' -tri((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-tert-butylcalix[4]arene-4HCl, 5a, (0.10 กรัม, 0.07 มิลลิโมล) ใน methanol (30 มิลลิลิตร) จนกระทั่งสารละลายที่ได้มี

pH เป็น 10 คนสารละลายตลอดเวลาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ภาวะลดความดัน ละลายของแข็งที่ได้ใน dichloromethane แล้วล้างด้วยน้ำกลั่น จนกระทั่งในชั้นน้ำไม่มี Cl^- (ตรวจสอบด้วย AgNO_3) กำจัดน้ำในชั้น organic ด้วย sodium sulfate anhydrous ระเหยตัวทำละลายออกอย่างช้าๆ ผลิตภัณฑ์ 5a จะตกตะกอนออกมาเป็นของแข็งสีขาว (0.06 กรัม, 72%)

6a: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.20 and 6.56 (s each, 4H, $t\text{-C}(\text{CH}_3)_3\text{ArHCH}_2$); 7.47, 7.15, 6.93 and 6.25 (m, 12 H, $-\text{OArHOCH}_2$); 5.19 (s, 1H, $-\text{ArOH}$); 4.98, 4.32, 4.03 and 3.86 (m, 12H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 4.18 and 3.75 (d, 2H and 4H, $J_{\text{H-H}} = 14$ Hz, ArCH_2NR); 7.34 (t, 3H, H_α aromatic); 4.85, 4.45, 3.37 and 3.23 (d, 2H each, $J_{\text{H-H}} = 13$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 2.66-1.99 (m, broad, 12H, $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$); 1.41, 1.39 and 0.86 (s each, 9H, 9H and 18H, $\text{HOAr-t-C}_4\text{H}_9$ and $\text{ROAr-t-C}_4\text{H}_9$). FAB MS (m/z): 1191.7 Anal. Calcd. for 6a ($\text{C}_{77}\text{H}_{98}\text{N}_4\text{O}_7$): C, 77.61; H, 8.29; N, 4.70. Found: C, 77.57; H, 7.85; N, 4.32.

6b: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.18, 7.07, 7.05 and 7.01 (s each, 8H, $t\text{-C}(\text{CH}_3)_3\text{ArHCH}_2$); 6.70-6.30 (m, 12 H, $-\text{OArHOCH}_2$); 5.39 (s, 1H, $-\text{ArOH}$); 4.85-4.60 (m, 6H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{ArCH}_2\text{H}_\alpha\text{Ar}$); 3.27 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{H}_\beta\text{Ar}$); 3.74-3.45 (m, 6H, $-\text{OArCH}_2\text{N}-$); 2.86, 2.67, 1.92 (m, broad, 12H, $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$); 1.32 and 0.83 (s each, 18H and 18H, $\text{HOAr-t-C}_4\text{H}_9$ and $\text{ROAr-t-C}_4\text{H}_9$). FAB MS (m/z): 1191.7 Anal. Calcd. for 6b ($\text{C}_{77}\text{H}_{98}\text{N}_4\text{O}_7$): C, 77.61; H, 8.29; N, 4.70. Found: C, 77.57; H, 7.85; N, 4.32.

ง. การวิเคราะห์โครงสร้างผลึก

ผลึกของสาร 5a ขนาด $0.20 \times 0.20 \times 0.10$ mm³ ถูกยึดติดบนปลายของ hollow glass fiber ตามแนวยาวของผลึกด้วยกาว cyanoacrylate ทำการวิเคราะห์เบื้องต้นและเก็บข้อมูลโดยใช้ MoK_α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) ด้วยเครื่อง Bruker AXS X-ray diffractometer เป็นตัวตรวจวัด ข้อมูลที่รวบรวมได้จะนำไป reduced ด้วยโปรแกรม SAINT³⁸ แล้วแก้ไข empirical absorption ด้วยโปรแกรม SADABS³⁹ ทำการวัดการสะท้อน (reflection) 58,283 ครั้ง ด้วยช่วงของ θ เป็น 0.99 - 30.46° การหาโครงสร้างของสารคำนวณได้จากวิธี direct method และทำการปรับแก้โครงสร้าง (refinement) สำหรับอะตอมที่ไม่ใช่ไฮโดรเจนแบบ anisotropic thermal parameters ด้วยวิธี full matrix least square โดยใช้โปรแกรม SHELX-97⁴⁰ ตำแหน่งของไฮโดรเจนอะตอมทั้งหมดพบใน different Fourier map และรวมเข้าไปในการปรับแก้โครงสร้างด้วย เนื่องจากการ disorder จากการสั่นของโมเลกุลของตัวทำละลายที่อยู่ในผลึกทำให้ได้ค่า R และ wR ที่สูง (0.1355 และ 0.402 ตามลำดับ)

จ. การไทเทรตด้วยเทคนิคโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์

ทำการไทเทรตเพื่อศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 5a และ 5b กับแอนไอออนต่างๆ ได้แก่ arsenite, bromide, carbonate, fluoride, hydrogen phosphate, dihydrogen phosphate, iodide, nitrate, sulfate และ phosphate โดยอาศัยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ titration ทำการเตรียมสารละลายเข้มข้น 0.0250 M ของลิแกนด์ 5a (0.0836 กรัม, 0.0625 มิลลิโมล) ใน DMSO-d_6 (2.50 มิลลิลิตร) นำ

สารละลายตัวอย่างปริมาตร 0.20 มิลลิลิตร ใส่ลงในหลอด NMR จากนั้นเติม สารละลายของ 0.1000 M sodium salts (0.1500 มิลลิโมล) ใน DMSO- d_6 (1.50 มิลลิลิตร) 0.0-4.0 เท่าลงในหลอด NMR จากนั้นเติม DMSO- d_6 ลงในแต่ละหลอดเพื่อปรับปริมาตรให้เท่ากันทุกหลอด

สำหรับสารละลายตัวอย่างของ 5b ทำการเตรียมด้วยวิธีเดียวกันกับสารตัวอย่าง 5a แต่ใช้ CD_3OD และ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ทำการบันทึก NMR spectra ของสารตัวอย่างแต่ละหลอดทุกๆ 24 ชั่วโมง จนกระทั่งสารประกอบเชิงซ้อนเข้าสู่ภาวะสมดุล จากนั้นทำ Job's plot ระหว่างความเข้มข้นของสารประกอบเชิงซ้อน $((1-X)\delta)$ กับอัตราส่วนโดยโมลของลิแกนด์และแอนไอออน (X) พบว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างลิแกนด์กับแอนไอออนเป็นอัตราส่วน 1:1 ผลของการทดลองเป็นผลของการ plot ระหว่างค่า chemical shift กับปริมาณของแอนไอออนที่เติมเข้าไป ทำการวิเคราะห์กราฟที่ได้ด้วยวิธี non-linear curve-fitting โดยอาศัยโปรแกรม EQNMR⁴¹ การทดลองจะกระทำซ้ำ 2 ครั้งสำหรับแต่ละแอนไอออน

2.2.2 การสังเคราะห์เฮซาเบนโซคราวน์คาลิก[4]ซาริน การศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างเฮซาคราวน์อีเธอร์คาลิกซารินที่สังเคราะห์ได้กับไอออนของโลหะแทรนซิชันโดยวิธีโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชัน

ก. เครื่องมือวิเคราะห์

ทำการบันทึกผลโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัม (1H -NMR) ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ (nuclear magnetic resonance spectrometer) Bruker ACF 200 MHz ส่วนการศึกษาการเปลี่ยนโครงสร้างของคาลิก[4]ซารินโดยใช้เทคนิคการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิกระทำบนเครื่อง GEOL 500 MHz โดยละลายสารตัวอย่างใน $CDCl_3$ หรือ DMSO- d_6 และบันทึกค่า chemical shift โดยอาศัยสัญญาณของ residual proton ในตัวทำละลายเป็น internal reference การวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบกระทำด้วยเครื่อง CHON/S Analyzer ของ Perkin Elmer PE2400 series II บันทึกผลเมสสเปกตรัมด้วย MALDI-TOF mass spectrometer

ข. สารเคมีและวัสดุที่ใช้ในการสังเคราะห์

สารเคมีและวัสดุที่ใช้ทั้งหมดเป็นชนิด standard analytical grade ของบริษัท Fluka, J.T. Baker หรือ Merck โดยไม่ได้นำมาทำให้บริสุทธิ์เพิ่มเติม ตัวทำละลายที่ใช้เช่น acetone, dichloromethane, ethyl acetate, hexane และ methanol ผ่านการกลั่นและเก็บรักษาใน molecular sieve ขนาด 4 Å ตัวทำละลาย tetrahydrofuran (THF) ผ่านการกลั่นและทำให้ปราศจากน้ำก่อนใช้ทุกครั้ง³⁰ การแยกสารที่สังเคราะห์กระทำโดยใช้เทคนิค column chromatography ด้วย silica gel (kieselgel 60, 0.063-0.200 mm, Merck) และติดตามปฏิกิริยาด้วย thin layer chromatography (TLC) โดยใช้ silica gel plates (kieselgel 60 F₂₅₄, 1 mm, Marck) สาร 2a⁴² และ 25,27-[2,2'-(2,2'-(2,5,8-triaza)nonyl)diphenoxy]diethyl)-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene (7)⁴³ สามารถเตรียมได้จากขั้นตอนตามเอกสารอ้างอิง

ค. การสังเคราะห์

การสังเคราะห์ 25,27-di-((2-ethoxy)benzaldehyde)-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene (8)

นำสาร 2a (1.12 g, 1.19 mmol) BaO (0.19 g, 1.21 mmol) และ THF (80 mL) ใส่ลงในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 250 mL ที่ต่ออยู่กับคอนเดนเซอร์ ทำการคนของผสมเป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน จากนั้นเติม *t*-BuOK (0.41 g, 3.63 mmol) และ CH₃I (0.39 mL, 6.24 mmol) ลงไป แล้วให้ความร้อนจนกระทั่งรีฟลักซ์เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทิ้งไว้ให้เย็นแล้วนำไประเหยตัวทำละลาย THF ออก แล้วเติม CH₂Cl₂ (100 mL) ลงไป ล้างสารละลายด้วย 1 M HCl จากนั้นแยกส่วนที่เป็นชั้น organic layer แล้วดูดน้ำออกด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรองแล้วทำการระเหยตัวทำละลายออกจนแห้ง นำของแข็งที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมากราฟีโดยใช้ 10% ethyl acetate ใน hexane เป็นตัวชะ ในขั้นนี้จะได้ crude product ของสาร 8 จากนั้นนำไปทำให้บริสุทธิ์อีกครั้งด้วยด้วยคอลัมน์โครมากราฟีโดยใช้ 1% CH₃OH ใน CH₂Cl₂ เป็นตัวชะ จะได้สาร 8 ที่บริสุทธิ์ออกมา (0.33 g, 28%).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃) 0.79 and 1.04 (9H each, br s, CH₃OAr-*t*-C₄H₉), 1.27 (18H, br s, ROAr-*t*-C₄H₉), 3.14 (4H, br s, ArCH₂Ar), 3.82 (6H, s, OCH₃), 4.03-4.50 (12H, m, OCH₂CH₂O- and ArCH₂Ar), 6.50 (4H, br s, CH₃OArH), 6.98-7.05 (8H, m, aromatic and ROArH), 7.52 (2H, t, *J* 8.3, aromatic), 7.82 (2H, d, *J* 7.7, aromatic), 10.44 (2H, br s, CHO); Anal. Calc. for C₆₄H₇₆O₈: C, 78.98; H, 7.87. Found C, 78.97; H, 7.77.

การสังเคราะห์ 25,27-[*N,N'*-di-((2-ethoxy)benzyl)propylenediimine]-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene (9)

เติมสารละลายของ 1,3-diaminopropane (0.08 mL, 0.96 mmol) ใน CH₃OH (12 mL) ลงไปในสารละลาย CH₃CN (60 mL) ของสาร 8 (0.56 g, 0.58 mmol) ที่ละลายพร้อมทั้งคน จากนั้นให้ความร้อนจนกระทั่งรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ของแข็งสีขาว (สาร 9) จะตกออกมาจากสารละลายเมื่อทิ้งให้เย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้อง กรองตะกอนแล้วล้างด้วย CH₃OH ที่เย็น แล้วทิ้งไว้ให้แห้ง (0.32 g, 55%)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃) 0.79 and 1.03 (9H each, br s, CH₃OAr-*t*-C₄H₉), 1.27 and 1.32 (9H each, br s, ROAr-*t*-C₄H₉), 1.52-1.70 (1H, m, NCH₂CH₂CH₂N), 1.85-2.05 (1H, m, NCH₂CH₂CH₂N), 2.80-3.32 (8H, m, NCH₂CH₂ and ArCH₂Ar), 3.32-3.61 (3H, br m, OCH₃), 3.74 (3H, br s, OCH₃), 3.90-4.50 (12H, m, OCH₂CH₂O- and ArCH₂Ar), 6.43 and 6.50 (4H, br s, CH₃OArH), 6.70-7.10 (8H, m, aromatic and ROArH), 7.27-7.32 (2H, m, aromatic), 7.90 (2H, d, *J* 7.2, aromatic), 8.65 (2H, br s, HC=N); Anal. Calc. for C₆₇H₈₂N₂O₈: C, 79.57; H, 8.17; N, 2.77. Found C, 79.49; H, 8.03; N, 2.62.

การสังเคราะห์ 25,27-[*N,N'*-di-((2-ethoxy)benzyl)propylenediamine]-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene dihydrochloride (10)

ละลายสาร 9 (0.47 g, 0.46 mmol) ใน CH₂Cl₂ (100 mL) แล้วเติม NaBH₄ (0.48 g, 12.64 mmol) ลงไป คนสารละลายภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 2 วัน จากนั้นกำจัด NaBH₄ ส่วนเกิน

ด้วยการเติมน้ำบริสุทธิ์จำนวนมากลงไป แยกชั้น organic layer แล้วตักน้ำออกด้วย anhydrous Na_2SO_4 กรองแล้วนำไประเหยเอาตัวทำละลายออก เติม 2% HCl ใน CH_3OH ลงในของแข็งที่ได้จนกระทั่ง pH ของสารละลายเท่ากับ 1 เมื่อระเหยเอา CH_3OH ออกบางส่วนจะได้ของแข็งสีขาวของสาร 10 ตกลออกมา (0.39 g, 77%)

^1H NMR (500 MHz at 100 °C; $\text{DMSO}-d_6$) 0.95 (18H, s, $\text{CH}_3\text{OAr}-t\text{-C}_4\text{H}_9$), 1.30 (18H, br s, $\text{ROAr}-t\text{-C}_4\text{H}_9$), 2.03 (2H, br m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.84 (4H, br m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.28 (4H, br m, ArCH_2Ar), 3.54 (4H, br s, ArCH_2N), 4.11 (6H, br s, OCH_3), 4.16-4.18 (8H, br m, ArCH_2Ar and $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.38 (4H, br m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.65 (4H, br s, CH_3OArH), 7.02 (2H, t, J 8.3, aromatic), 7.12 (2H, d, J 7.2, aromatic), 7.16 (4H, s, ROArH), 7.38 (2H, t, J 8.3, aromatic), 7.59 (2H, d, J 7.2, aromatic); Anal. Calc. for $\text{C}_{67}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 69.73; H, 8.48; N, 2.36. Found C, 69.84; H, 7.87; N, 2.39. MALDI-TOF MS for $[\text{M}]^+$; 1014.2 m/z.

ง. การเตรียมสารละลายต่าง ๆ สำหรับการไทเทรต

Inert background electrolyte ที่ใช้ในการไทเทรต คือ $\text{Bu}_4\text{NCF}_3\text{SO}_3$ โดยเตรียมให้มีความเข้มข้น 0.05 M ในสารละลายเมทานอล จากนั้นเตรียมสารละลายของไอออนของโลหะ Co(II) , Ni(II) , Cu(II) และ Zn(II) จาก $\text{Co(ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni(ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu(CF}_3\text{SO}_3)_2$ และ $\text{Zn(CF}_3\text{SO}_3)_2$ ตามลำดับให้มีความเข้มข้น 0.001 M ในสารละลาย inert background electrolyte เบสที่ใช้คือ Bu_4NOH ความเข้มข้น 0.05 M ในสารละลาย inert background electrolyte ส่วนกรดที่ใช้ในการไทเทรตเพื่อ standardize สารละลายเบสคือ HClO_4 ความเข้มข้น 0.05 M ในสารละลายอีเลกโตรไลต์

จ. การไทเทรตและการหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

การ calibrate อิเล็กโตรดกระทำโดยวิธีมาตรฐานซึ่งได้มีผู้รายงานไว้แล้ว⁴⁴ ในขั้นแรกจะต้องคำนวณหาค่าคงที่การรับโปรตอนของลิแกนด์โดยที่ยังไม่มีไอออนของโลหะเสียก่อน โดยการวัดค่าความเข้มข้นที่เปลี่ยนแปลงไปของสารละลายเมื่อไทเทรตลิแกนด์เปล่ากับเบส การไทเทรตกระทำโดยเครื่องไทเทรตอัตโนมัติ จากนั้นนำผลการไทเทรตที่ได้ไปคำนวณหาค่าคงที่ของการรับจ่ายโปรตอนของลิแกนด์ดังกล่าวด้วยโปรแกรม SUPERQUAD⁴⁵ นอกจากนี้ยังสามารถคำนวณการกระจายตัวของสปีชีส์ต่าง ๆ ที่ pH ต่าง ๆ ดังได้แสดงไว้ในส่วนของผลงานวิจัยที่ได้รับ

สำหรับการไทเทรตเพื่อหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจะกระทำโดยการผสมสารละลายของไอออนของโลหะลงในสารละลายของลิแกนด์ (ในหลาย ๆ อัตราส่วน) แล้วจึงทำการไทเทรตกับเบสด้วยเครื่องไทเทรตอัตโนมัติ ยกเว้นเมื่อใช้สารละลายของโลหะนิกเกิล มีความจำเป็นต้องควบคุมการไทเทรตด้วยมือเพราะต้องเติมเบสทุก ๆ 5 นาที เพื่อรอให้เกิดปฏิกิริยาอย่างสมบูรณ์ ข้อมูลที่ได้จากการไทเทรตสามารถนำไปเขียนเป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่า n กับค่า $\log L$ ได้ดังแสดงในรูปที่ 8 ในส่วนของผลงานวิจัยและเมื่อนำข้อมูลต่าง ๆ ไปคำนวณโดยโปรแกรม SUPERQUAD ในขั้นตอนการ refine จะป้อนค่าคงที่ของการรับโปรตอนของลิแกนด์ลงไป รวมทั้งสารประกอบเชิงซ้อนแบบ $\text{M}(\text{CH}_3\text{O})^+$ และ ค่าคงที่ autoprotolysis ของเมทานอล จะได้ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์กับโลหะไอออนต่าง ๆ ดังแสดงส่วนของผลงานวิจัยที่ได้รับ

2.2.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิรินของคาลิก[4]ซาริน และการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโมเลกุลอินทรีย์

ก. สารเคมีและวัสดุที่ใช้

สารเคมีและวัสดุที่ใช้ทั้งหมดเป็นชนิด standard analytical grade ของบริษัท Fluka J.T. Baker หรือ Merck และนำมาใช้โดยไม่ทำให้บริสุทธิ์เพิ่มเติม ตัวทำละลายที่ใช้เช่น acetone, dichloromethane, ethyl acetate, hexane และ methanol เป็นชนิด commercial grade ผ่านการกลั่นและเก็บรักษาใน molecular sieve ขนาด 4 Å การแยกสารที่สังเคราะห์ทำโดยใช้ silica gel column chromatography (kieselgel 60, 0.063-0.200 mm, Merck) ส่วนการติดตามปฏิกิริยาจะใช้ thin layer chromatography (TLC) แบบ silica gel plates (kieselgel 60, 0.063-0.200 mm, Merck) ตัวทำละลายสำหรับเอ็นเอ็มอาร์ (deuterated solvent) เช่น chloroform-*d*, methanol-*d*, and DMSO-*d*₆ จะถูกเก็บรักษาใน molecular sieve ขนาด 3 Å *p*-tert-utylcalix[4]arene³ สาร 2a⁴² และสาร 2b³⁷ สามารถเตรียมได้จากวิธีที่ได้รายงานไว้แล้ว 1,2-Dihydroxybenzene (catechol) 1,3-dihydroxybenzene (resorcinol) และ 1,4-dihydroxybenzene (hydroquinone) จะนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีมาตรฐาน ส่วน benzene-1,3-dicarboxylic acid (isophthalic acid) สามารถสังเคราะห์ได้จากวิธีที่มีผู้รายงานไว้แล้ว⁴⁶

ข. วิธีการวิเคราะห์

ทำการบันทึกผล ¹H และ ¹³C เอ็นเอ็มอาร์ ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์ (nuclear magnetic resonance spectrometer) Bruker ACF 200 MHz ส่วนการศึกษา 2D-NMR ใช้เครื่อง GEOL 500 MHz โดยละลายสารตัวอย่างใน deuterated chloroform หรือ deuterated methyl sulfoxide หรือ deuterated methanol และบันทึกค่า chemical shift โดยอาศัยสัญญาณของ residual proton ในตัวทำละลายเป็น internal reference การทดลองที่เกี่ยวกับเอ็นเอ็มอาร์ทั้งหมดกระทำที่อุณหภูมิ 25 °C

การวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบกระทำด้วยเครื่อง Perkin Elmer CHON/S Analyzer PE2400 series II บันทึกผลแมสสเปกตรัมด้วย MALDI-TOF mass spectrometer และหาจุดหลอมเหลวด้วยเครื่อง Electrothermal 9100

ค. การสังเคราะห์

การสังเคราะห์ 5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-bis[(4-pyridylmethyl)oxy]-26,28-dihydroxy calix[4]arene (11).

ผสม calix[4]arene (2.00 g, 3.08 mmol) K₂CO₃ (4.25 g, 30.8 mmol) และ NaI (2.30 g, 15.3 mmol) ใน acetonitrile (200 mL) แล้วให้ความร้อนจนกระทั่งรีฟลักซ์เป็นเวลา 30 นาที ค่อย ๆ หยดสารละลายของ 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (1.05 g, 6.40 mmol) ใน CH₃OH (50 mL) ลงในของผสม รีฟลักซ์ของผสมสีน้ำตาลต่อไปอีก 24 ชั่วโมง จากนั้นระเหยเอาตัวทำละลายออกจะได้ของแข็งสีน้ำตาลดำ ละลายของแข็งด้วย CH₂Cl₂ (100 mL) แล้วล้างสารละลายด้วย 0.5 M HCl (150 mL) และ 1 M NaHCO₃ (150 mL) ตามลำดับ จากนั้นแยกส่วนที่เป็นชั้น organic ออกมาแล้วคูดน้ำด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรองแล้วระเหยตัวทำละลายออกจะได้สารสีน้ำตาลแดง แล้วนำไปทำการแยกสาร

ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยใช้ 2% acetone/dichloromethane เป็นตัวชะสารตั้งต้นที่ไม่ทำปฏิกิริยาออกมาจากคอลัมน์เสียก่อนแล้วจึงใช้ 10% acetone/dichloromethane ชะผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากนั้นเติม diethylether ลงไปจะได้ของแข็งสีขาวของ **11** ตกตะกอนออกมา (1.13 g, 44 %)

^1H NMR (δ in CDCl_3): 8.60 (d, 4H, $J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, Py-2-proton); 7.64 (d, 4H, $J_{\text{H-H}} = 5.9$ Hz, Py-3-proton); 7.05 (s, 4H, HOArH); 6.99 (s, 2H, ArOH); 6.77 (s, 4H, ROArH); 5.05 (s, 4H, OCH_2Py); 4.23, 3.31 (dd (AB system), 8H, $J_{\text{H-H}} = 13.1$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{H}_2\text{Ar}$); 1.28 (s, 18H, HOAr- $t\text{-C}_4\text{H}_9$); 0.91 (s, 18H, ROAr- $t\text{-C}_4\text{H}_9$). ^{13}C NMR (δ in CDCl_3): 30.93, 31.55, 31.68, 33.84, 33.94, 75.93, 121.33, 125.13, 125.71, 127.52, 132.23, 141.85, 146.13, 147.57, 149.36, 150.11, 150.47. MALDI-TOF MS (M^+ , m/z): 830.3. Anal Calcd. for $\text{C}_{66}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 80.93; H, 8.00; N, 3.37. Found: C, 80.60; H, 7.92; N, 3.21. Melting Point: 107°C .

จ. การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสาร **11** กับ Ketones, Aldehydes and Amines

เตรียมสาร **11** (0.1039 g, 0.125 mmol) ใน CDCl_3 (2.5 mL) ใส่สารละลายของ 0-4 equivalents ของ guest (0.250 mmol) ใน CDCl_3 (2.5 mL) ลงในหลอด NMR แต่ละหลอดซึ่งมีสารละลายของสาร **11** ซึ่งเตรียมไว้อยู่ 0.2 mL สารละลายในหลอด NMR แต่ละหลอดจะถูกปรับให้มีปริมาณเท่ากันทุกหลอด จากนั้นจึงนำไปบันทึกผล ผลของการทดลองเป็นผลของการ plot ระหว่างค่า chemical shift กับปริมาณของ guest ที่เติมเข้าไป ทำการวิเคราะห์กราฟที่ได้ด้วยวิธี non-linear curve-fitting^{43,47}

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสาร **11** กับ Catechol

สำหรับการไทเทรตที่ 0-4 equivalents ของ catechol เตรียมสารละลายของสาร **11** (0.1039 g, 0.125 mmol) ใน CDCl_3 (2.5 mL) ใส่สารละลายของ 0-4 equivalents ของ catechol (0.250 mmol) ใน CDCl_3 (2.5 mL) ลงในหลอด NMR แต่ละหลอดซึ่งมีสารละลายของสาร **11** อยู่ 0.2 mL สำหรับการไทเทรตที่ 5-10 equivalents เตรียมสารละลายของสาร **11** (0.0623 g, 0.0750 mmol) ใน CDCl_3 (1.5 mL) ซึ่ง catechol (0-4 equivalents) แล้วใส่ลงใน หลอด NMR แต่ละหลอดซึ่งมีสารละลายของสาร **11** อยู่ 0.2 mL สารละลายในหลอด NMR แต่ละหลอดจะถูกปรับให้มีปริมาณเท่ากันทุกหลอด จากนั้นจึงนำไปบันทึกผล

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสาร **11** กับ Resorcinol, Hydroquinone และ Benzene Dicarboxylic Acids

เตรียมสาร **11** (0.0707 g, 0.0851 mmol) ใน CDCl_3 (1.7 mL) ใส่สารละลายของ 0-4 equivalents ของ guest ในรูปของของแข็ง ลงในหลอด NMR แต่ละหลอดซึ่งมีสารละลายของสาร **11** อยู่ 0.2 mL สารละลายในหลอด NMR แต่ละหลอดจะถูกปรับให้มีปริมาณเท่ากันทุกหลอด จากนั้นจึงนำไปบันทึกผล ผลของการทดลองเป็นผลของการ plot ระหว่างค่า chemical shift กับปริมาณของ guest ที่เติมเข้าไป ทำการวิเคราะห์กราฟที่ได้ด้วยวิธี non-linear curve-fitting^{43,47}

จ. การคำนวณโครงสร้างด้วยเคมีควอนตัม

การคำนวณทางเคมีควอนตัมโดยใช้วิธีทาง molecular mechanic (MM+) ถูกนำมาใช้เพื่อหาโครงสร้างของสาร 11 ในสถานะแก๊ส⁴⁸⁻⁴⁹ ส่วนโครงสร้างของ benzene dialcohols และ benzene dicarboxylic acids จะคำนวณด้วยวิธี PM3

2.3 ผลงานวิจัยที่ได้รับ

ในรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์นี้จึงขอแยกผลงานวิจัยที่ได้รับออกเป็น 3 ตอนเช่นเดียวกับการดำเนินการวิจัย ดังนี้คือ

2.3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ทริปโอดัลแคปเอซาเบนโซคราวน์ของคาลิก[4]ซาารีนสำหรับจับกับ แคทไอออนและแอนไอออน ตลอดจนการศึกษาสมบัติการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออนและแอนไอออนด้วยวิธีเอ็มเอ็มอาร์ทีเทรชัน

2.3.2 การสังเคราะห์เอซาเบนโซคราวน์คาลิก[4]ซาารีน การศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงรูป และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างเอซาคราวน์อีเธอร์คาลิกซาารีนที่สังเคราะห์ได้กับไอออนของโลหะ แทรนซิชันโดยวิธีโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชัน

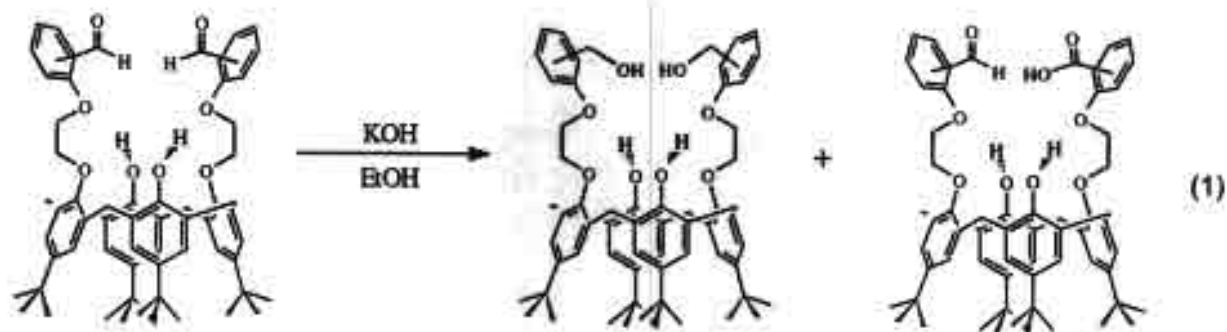
2.3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิรินของคาลิก[4]ซาารีน และการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโมเลกุลอินทรีย์

2.3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ทริปโอดัลแคปเอซาเบนโซคราวน์ของคาลิก[4]ซาารีนสำหรับจับกับ แคทไอออนและแอนไอออน ตลอดจนการศึกษาสมบัติการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคท ไอออนและแอนไอออนด้วยวิธีเอ็มเอ็มอาร์ทีเทรชัน

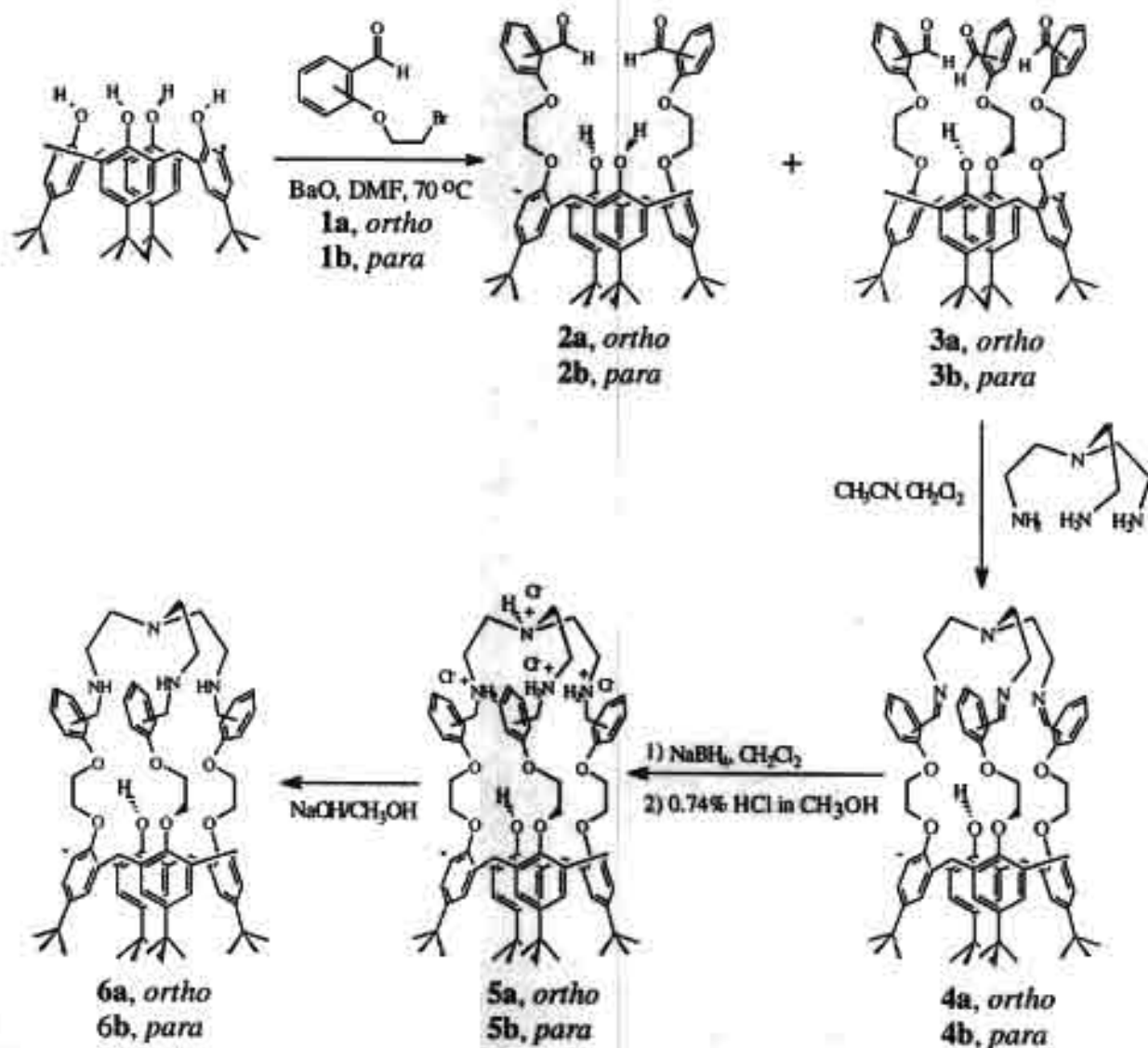
ก. การสังเคราะห์และการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร

ลำดับขั้นตอนการสังเคราะห์สารเป้าหมายทั้งสองคือ 25,26,27-*N,N',N''*-tri((2-ethoxy)benzyl) ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene+4HCl (5a) และ 25,26,27-*N,N',N''*-tri((4-ethoxy) benzyl) ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene+4HCl (5b) ได้แสดงไว้ในแผนภาพที่ 1 ปฏิกริยาแทนที่ของหมู่ OH บนเฟนอลริงของ *p*-*tert*-butylcalix[4]arene ด้วย 2-(2'-bromoethoxy) benzaldehyde (1a) และ 4-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde (1b) จำนวน 3 โมล equivalent โดยมี เบสอยู่ในปฏิกริยาดำเนินการจะให้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ trialdehyde ของคาลิก[4]ซาารีนคือ 3a และ 3b ตาม ลำดับ จากการวิจัยที่ผ่านมาพบว่าเมื่อใช้ K_2CO_3 เป็นเบส ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็นอนุพันธ์ dialdehyde ของคาลิก[4]ซาารีนคือ 2a และ 2b ในปริมาณผลิตภัณฑ์ที่สูง^{37,42} จะได้สาร 3a เพียง 6% เท่านั้น จึงได้ พยายามปรับเปลี่ยนเบสที่ใช้เพื่อให้ได้สาร 3a และ 3b มากขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าในปฏิกริยาที่ใช้เบส ที่มีความแรงมากเช่น KOH จะเกิดปฏิกริยา Cannizzaro ซึ่งให้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ alcohol และ carboxylic acid ดังแสดงในสมการที่ 1⁵⁰ แต่ในที่สุดก็พบว่าเมื่อใช้เบสเป็น BaO ใน DMF จะให้ ปริมาณของสาร 3a (21%) and 3b (46%) มากกว่าปริมาณของ dialdehyde calix[4]arenes 2a (20%)

และ 2b (2%) เป็นที่น่าสังเกตว่าปริมาณผลิตภัณฑ์ของ 3b จะมากเป็น 2 เท่าของผลิตภัณฑ์ของ 3a ทั้งนี้อาจเป็นเพราะความเกะของหมู่ฟังก์ชันในตำแหน่งออร์โธจะมีมากกว่าในตำแหน่งพารา $^1\text{H-NMR}$ สเปกตรัมของ 3a จะแสดงพีคของ $(\text{C=O})\text{H}$ ที่ 10.41 และ 9.74 ppm ส่วนของ 3b จะแสดงสัญญาณ $(\text{C=O})\text{H}$ ที่ 9.76 และ 9.68 ppm โดยมีอัตราส่วนของอินทิเกรชันเป็น 1:2 ผลจาก FAB MS และการวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบของสาร 3a และ 3b มีค่าใกล้เคียงกับผลที่ได้จากการคำนวณตามโครงสร้างที่ได้เสนอไว้



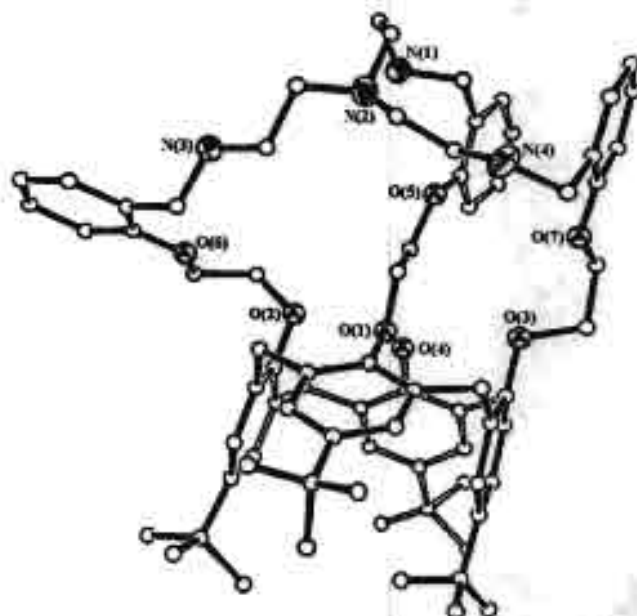
แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนการสังเคราะห์สารประกอบ 5a และ 5b



ปฏิกิริยา condensation ของ 3a และ 3b กับ 1.1 equivalents ของ *tris*(2-amino)ethylamine ในสารละลายผสมของ CH_3CN และ CH_2Cl_2 ในสภาวะเจือจาง (high dilution) จะให้อนุพันธ์ imine หรือ Schiff base 4a (95%) และ 4b (97%) ตกออกมาจากปฏิกิริยา ^1H NMR ของสารทั้งสองแสดงให้เห็นว่า สัญญาณของ $(\text{C}=\text{O})\text{H}$ หายไปจากสเปกตรัมแต่จะปรากฏสัญญาณของ $\text{RN}=\text{CH}$ ขึ้นมาแทนที่ตำแหน่ง 8.83 และ 8.93 ppm สำหรับสาร 4a และที่ 8.07 และ 7.68 ppm สำหรับสาร 4b ผลจาก FAB MS และการวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบก็สอดคล้องกับโครงสร้างของสารทั้งสองด้วย จากนั้นทำการรีดิวซ์ 4a และ 4b ด้วย 20 equivalents ของ NaBH_4 ในตัวทำละลาย CH_2Cl_2 พร้อมด้วยการ protonation ด้วย 0.74% v/v HCl ใน CH_3OH จะได้อนุพันธ์ทริปโพลดัลแอมโมเนียมของคาลิก[4]ซาารีน 5a (86%) และ 5b (95%) ซึ่งจะให้สัญญาณใน ^1H NMR ที่มีลักษณะ broad และอยู่ที่ตำแหน่ง downfield มาก ๆ เนื่องจากอิทธิพลของประจุบวกบนแอมโมเนียม สัญญาณของ $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ ของ 5a จะปรากฏขึ้นที่ 9.78 และ 9.39 ppm ส่วนของ 5b จะปรากฏขึ้นที่ตำแหน่ง 8.71 และ 8.23 ppm ผลจากแมสสเปกโตรเมตรี และการวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบสอดคล้องกับโครงสร้างที่ต้องการ แต่สิ่งที่น่าสังเกตอีกอย่างหนึ่งคือตำแหน่งของโปรตอนบน $(\text{C}=\text{O})\text{H}$, $\text{RN}=\text{CH}$ และ $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ ในสาร 3a-5a จะปรากฏขึ้นที่ตำแหน่ง downfield กว่าของสาร 3b-5b เสมอซึ่งอาจจะเป็นเพราะผลจาก magnetic anisotropy ของวงเฟนิลที่อยู่ด้านข้าง ส่วนการทำปฏิกิริยาสะเทิน (neutralization) ของ 5a และ 5b กับ NaOH ใน methanol จะให้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร 6a (72%) และ 6b (80%) ทั้งนี้ผลจากแมสสเปกตรัมและการวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบมีความสอดคล้องกับโครงสร้างที่เสนอ

ข. การวิเคราะห์โครงสร้างผลึกของสาร 5a

สามารถทำนายโครงสร้างผลึกของสาร 5a ได้ด้วยเทคนิคเอกซ์เรย์คริสตัลโลกราฟีแบบผลึกเดี่ยว โครงสร้างของ 5a แสดงไว้ในรูปที่ 1 พบว่าโมเลกุลของ 5a จะถูกล้อมรอบด้วยโมเลกุลของตัวทำละลายที่ใช้คือ CH_3OH และ โมเลกุลของ H_2O อีก 2 โมเลกุล วงเฟนิลของหน่วยคาลิก[4]ซาารีนจัดตัวอยู่ในโครงรูปแบบ pinched cone และที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งคือสายโซ่ ethoxy benzyi สายหนึ่งที่ต่อจากวงคาลิกซ์ และเชื่อมต่อกับหน่วยของ *tris*(2-amino)ethylamine จะร้อยผ่านโพรงของวงแมโครไซคลิกที่



รูปที่ 2 โครงสร้างผลึกของสาร 5a

เกิดจากสายโซ่ ethoxy benzyl อีกสองสาย ทำให้โครงสร้างนี้มีลักษณะคล้ายกับ self-threaded rotaxane อันเป็นโมเลกุลซึ่งได้รับการดัดแปลงมาจาก homooxacalix[3]arene⁵¹ และเมื่อไม่นานมานี้ Vicens และคณะก็ได้รายงานถึงสาร tripodal calix[4](azo)crown ที่มีโครงสร้างคล้ายสาร 5a ขึ้นมาอีกสารหนึ่ง⁵² ถึงแม้ว่าจะยังไม่สามารถดักผลึกสาร 5b เพื่อให้ได้ผลึกที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์โครงสร้างด้วยวิธีเอกซเรย์คริสตัลโลกราฟี แต่ ¹H NMR สเปกตรัมของสาร 5b บ่งบอกเป็นนัยว่าสายโซ่ไกลโคติกของ 5b มีการจัดตัวที่เป็นระเบียบกว่าของ 5a ด้วยโครงสร้างและขนาดโพรงที่แตกต่างกันของ 5a และ 5b นี้ยังผลให้สารทั้งสองมีความสามารถในการจับกับแอนไอออนต่าง ๆ ได้แตกต่างกัน

ค. การจับกับแอนไอออน

การเลือกแอนไอออนที่จะในการศึกษาการจับกับแอนไอออนของลิแกนด์ 5a และ 5b ได้พิจารณาถึงเรื่องประจุและรูปร่างของแอนไอออนที่จะนำมาศึกษาเป็นสำคัญ ดังนั้นจึงได้เลือกศึกษา แอนไอออนที่มีทรงกลม (F^- , Br^- และ I^-) แอนไอออนที่มีรูปร่างเป็นสามเหลี่ยมแบนราบ (AsO_2^- และ CO_3^{2-}) และ แอนไอออนที่มีรูปร่างเป็นทรงเหลี่ยมสี่หน้า ($H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} และ PO_4^{3-}) ในการนี้ได้ใช้เทคนิค ¹H NMR (200 MHz) titration เพื่อศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ 5a และ 5b กับแอนไอออน การไทเทรชันสำหรับสาร 5a จะกระทำใน DMSO- d_6 ทั้งนี้เพราะทั้งสาร 5a และแอนไอออนที่จะศึกษาสามารถละลายได้ดี ส่วนสาร 5b จะกระทำในสารละลายผสมระหว่าง $CDCl_3$ กับ CD_3OD เนื่องจาก 5b ละลายได้ดีใน $CDCl_3$ ส่วนแอนไอออนที่ใช้ละลายได้ดีใน CD_3OD

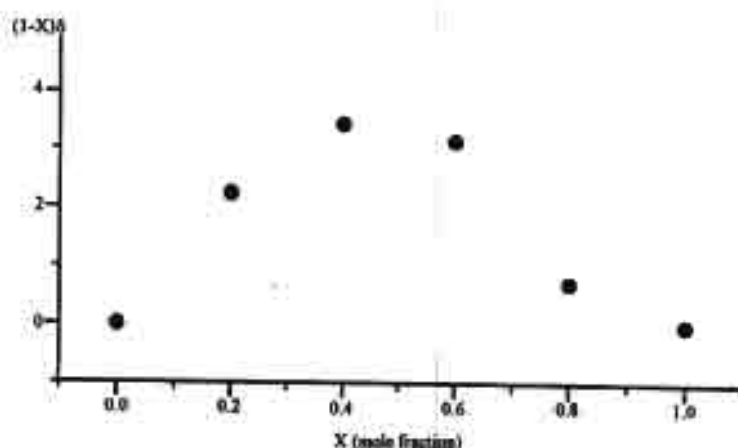
สำหรับ F^- และ SO_4^{2-} พบว่าเมื่อเติม NaF และ Na_2SO_4 ปริมาณมากเกินไปในสารละลายของ 5a และ 5b ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลง chemical shift ของสัญญาณโปรตอนใดๆ ในสเปกตรัมของสาร 5a และ 5b เลย แสดงว่าทั้ง F^- และ SO_4^{2-} ไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับสาร 5a และ 5b ซึ่งบ่งบอกเป็นนัยว่าขนาดของ F^- และ SO_4^{2-} ไม่เหมาะสมกับขนาดของโพรงของลิแกนด์

ในการนี้ของ AsO_2^- , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} และ $H_2PO_4^-$ (เดิมในลักษณะของเกลือโซเดียม) พบว่าเกิดปรากฏการณ์ที่น่าสนใจขึ้นคือ เมื่อเพิ่มอัตราส่วนจำนวนโมลของแอนไอออน ของผสมระหว่างสาร 5a กับ AsO_2^- , CO_3^{2-} และ PO_4^{3-} จะมีตะกอนเกิดขึ้นทำให้ไม่สามารถทำการไทเทรตจนเสร็จสมบูรณ์และคำนวณหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ แต่อย่างไรก็ตามสารละลายของ 5a กับ HPO_4^{2-} และ $H_2PO_4^-$ จะไม่เกิดการตกตะกอน แต่จะมีการเคลื่อนที่ของสัญญาณ $ArCH_2NH_2^+CH_2-$ ที่ปรากฏขึ้นที่ 9.39 และ 9.78 ppm ไปจากตำแหน่งเดิมพอสมควร อย่างไรก็ตามเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของแอนไอออนเข้าไปอีกพบว่าสเปกตรัมของสาร 5a จะเปลี่ยนแปลงไปจนมีลักษณะคล้ายกับสเปกตรัมของสาร 6a ซึ่งเป็นอนุพันธ์รูปนิวทรีลของสาร 5a แสดงว่าสาร 5a จะเกิดการ deprotonation เมื่อทำปฏิกิริยากับ HPO_4^{2-} และ $H_2PO_4^-$ ดังนั้นจึงไม่สามารถคำนวณหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้

จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 5b กับ AsO_2^- , CO_3^{2-} and PO_4^{3-} พบว่ามีทั้งสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้นพร้อมทั้งเกิดการ deprotonation ไปเป็น 6a ด้วยทำให้ไม่สามารถคำนวณหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ อย่างไรก็ตามพบว่าการเติม Na_2HPO_4 ลงไปในสารละลายของลิแกนด์ 5b ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของสัญญาณบริเวณอโรมาติกที่ประมาณ 6.5-8.0 ppm ใน

สเปกตรัมของสาร 5b แต่เป็นที่น่าสนใจที่ Na_2HPO_4 ไม่สามารถละลายเป็นเนื้อเดียวกับสารละลายของลิแกนด์ได้หมด จึงทำให้ไม่สามารถหาค่าคงที่ของการประกอบเชิงซ้อนได้อย่างถูกต้อง และในการนี้ของ H_2PO_4^- พบว่าถึงแม้จะเติม $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ปริมาณมากเกินไปในสารละลาย 5b ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณใดๆ ในสเปกตรัมของสาร 5b เลย แสดงว่าสาร 5b ไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ H_2PO_4^-

เมื่อเติม NaBr NaI และ NaNO_3 ลงในสารละลาย 5a พบว่าสเปกตรัมของสาร 5a เกิดการเคลื่อนที่ของสัญญาณ $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ ซึ่งปรากฏที่ 9.39 and 9.78 ppm ไปพอสอดคล้องรวมทั้งมีการเคลื่อนที่ของสัญญาณอโรมาติกบริเวณ 7.00–8.00 ppm บ้างเล็กน้อย ส่วนในกรณีของสาร 5b พบว่าสัญญาณของ $-\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ จะหายไปเนื่องจากเกิดการแลกเปลี่ยนโปรตอนของสาร 5b กับดิวทีเรียมของ CD_3OD อย่างไรก็ดีพบว่าการเคลื่อนที่ของสัญญาณโปรตอนที่ตำแหน่งพาราของ $-\text{CH}_2\text{ArH}_2$ ไปพอสอดคล้องเมื่อมีการเติม NaBr NaI และ NaNO_3 ในอัตราส่วนจำนวนโมลต่าง ๆ กันลงในสารละลายของลิแกนด์ 5b แสดงว่าทั้ง 5a และ 5b จับกับแอนไอออนเหล่านี้บริเวณหน่วยทริปพอดัลแอมโมเนียมด้วยอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิต (electrostatic interaction) ผลกระทบของความเข้มข้นของสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นกับอัตราส่วนของลิแกนด์ต่อแอนไอออน (Job plot) บ่งบอกว่าสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นเป็นแบบ 1:1 (ตัวอย่างของ Job's plot แสดงดังรูปที่ 3 และสามารถคำนวณหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจากข้อมูลของการไทเทรตดังแสดงในตารางที่ 1 ด้วยโปรแกรม EQNMR⁴¹

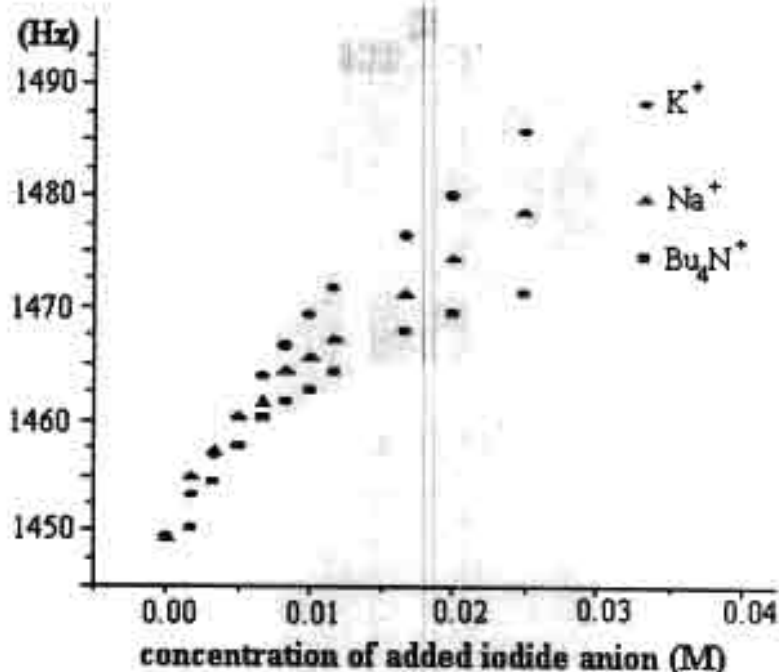


รูปที่ 3 ตัวอย่าง Job plot ของการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 5b กับ Bu_4NI

จากผลการทดลองพบว่าเมื่อมีแคตไอออนเป็น Na^+ ทั้ง 5a และ 5b จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Br^- I^- และ NO_3^- โดยมีค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเรียงตามลำดับดังนี้คือ $\text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{Br}^-$ ที่เป็นเช่นนี้อาจจะเนื่องมาจากขนาดที่ NO_3^- มีขนาดเล็กกว่าจึงมีอันตรกิริยากับลิแกนด์ทั้งสองได้ทั้งแบบ electrostatic และแบบ hydrogen bonding ในขณะที่ Br^- และ I^- สามารถเกิดอันตรกิริยา

แบบ electrostatic กับ 5a และ 5b ได้เพียงแบบเดียว ดังนั้นการมีอันตรกิริยาหลาย ๆ แบบในสารประกอบเชิงซ้อนหนึ่ง ๆ จะช่วยทำให้สารประกอบเชิงซ้อนเสถียรมากขึ้น เป็นที่น่าสังเกตว่าสาร 5a จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ NO_3^- ได้เสถียรมากกว่าสาร 5b แต่อีกสิ่งหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงก็คือการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 5b ทำในตัวทำละลายผสมระหว่าง CDCl_3 กับ CD_3OD ซึ่งจะทำให้อันตรกิริยาแบบ hydrogen bonding ระหว่าง 5b กับ NO_3^- อ่อนลง

เนื่องจากทั้งสาร 5a และ 5b มีโครงสร้างที่ประกอบด้วยส่วนที่เป็นหน่วยรับแอนไอออน (anion receptor) และส่วนที่เป็นควรวนอีเธอร์ซึ่งทราบกันดีว่าสามารถจับกับไอออนของโลหะแอลคาไลได้ดี ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจว่าถ้าหากมีเคาน์เตอร์แคทไอออนที่ต่างกันจะส่งผลกระทบต่อการใช้จับกับแอนไอออนด้วยหรือไม่ จึงได้ดำเนินการทดลองโดยการเปลี่ยนเคาน์เตอร์แอนไอออนที่ใช้เป็น K^+ และ Bu_4N^+ ผลที่ได้คือเมื่อเติมเกลือ K^+ และ Bu_4N^+ ของ Br^- และ I^- ลงไปในสารละลาย 5a จะมีการเคลื่อนที่ของสัญญาณ $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ ใน ^1H NMR สเปกตรัมของ 5a ไปพอสมควรและในสารละลาย 5b จะเกิดการเคลื่อนที่ของสัญญาณ $-\text{CH}_2\text{ArH}_2$ ใน ^1H NMR สเปกตรัมของ 5b ไปยังทิศทาง downfield ค่อนข้างมาก กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง chemical shifts ของสัญญาณ $-\text{OArHCH}_2-$ ของสาร 5b กับความเข้มข้นของ I^- โดยมีเคาน์เตอร์แอนไอออนแบบต่าง ๆ กัน แสดงไว้ในรูปที่ 4 ค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสาร 5a และ 5b กับ Br^- I^- และ NO_3^- ที่มีเคาน์เตอร์แคทไอออนต่าง ๆ กัน ได้ถูกคำนวณด้วยโปรแกรม EQNMR⁴¹ และแสดงผลในตารางที่ 1



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง chemical shifts ของสัญญาณ $-\text{OArHCH}_2-$ ของสาร 5b กับความเข้มข้นของ I^-

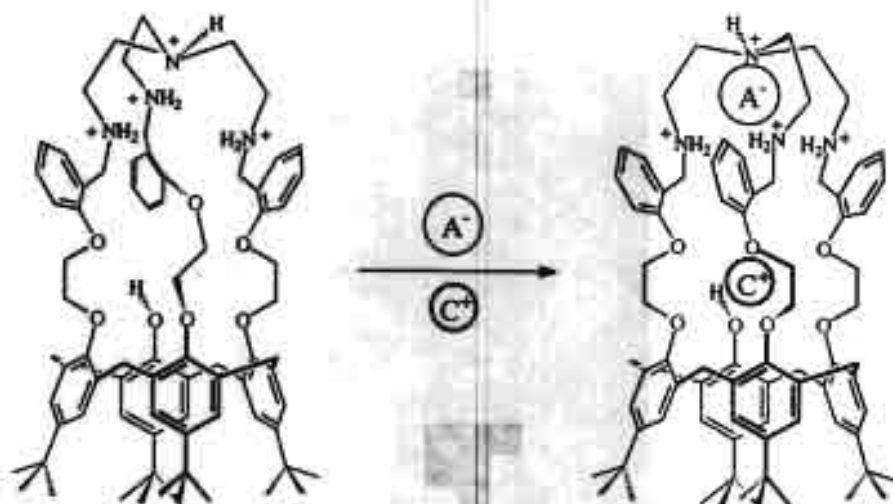
ตารางที่ 1 ค่าคงที่การเกิดปฏิกิริยาประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์ 5a และ 5b กับแอนไอออนต่าง ๆ^a

Metal	Anion	$K_{\text{assoc}} (\text{M}^{-1})$	
		5a	5b
None ^b	Br^-	84.2	76.5
Na^+	Br^-	58.6	53.0
K^+	Br^-	120.1	34.9
None ^b	Γ	108.9	137.9
Na^+	Γ	77.2	57.3
K^+	Γ	103.3	66.3
Na^+	NO_3^-	190.2	106.3

^aall experiments were carried out at 298 K; errors estimated to be less than 15%. ^bUsing Bu_4N^+ as counteranion.

ผลที่ได้ปรากฏว่าเมื่อใช้ Bu_4N^+ เป็นเคาน์เตอร์แคทไอออนทั้งสาร 5a และ 5b จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่เสถียรมากกับ Γ อย่างไรก็ตามพบว่าสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 5b กับ Γ มีความเสถียรมากกว่า 5a ผลการทดลองบ่งบอกเป็นนัยว่าโพรงของลิแกนด์ 5b มีขนาดพอเหมาะกับการจับกับ Γ มากกว่า 5a ส่วนเมื่อเคาน์เตอร์แคทไอออนเป็น K^+ พบว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 5a กับ Br^- จะเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า แต่ในขณะเดียวกันพบว่าเมื่อใช้ Na^+ เป็นเคาน์เตอร์แคทไอออนไม่พบว่ามีปฏิกิริยาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแอนไอออนเท่าใดนัก ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าโพรงของลิแกนด์จะชอบจับกับ K^+ มากกว่า Na^+ Beer และคณะได้รายงานถึงการสังเคราะห์ biscalix[4]arene ชนิดหนึ่งซึ่งประกอบไปด้วยสองโมเลกุลของ calix[4]arene เชื่อมต่อกันด้วยหมู่ glycolic และมีลักษณะโพรงคล้ายกับสาร 5a พบว่าสารดังกล่าวนี้สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ K^+ อย่างเลือกจำเพาะ (selectivity)⁵³ ถ้าหากย้อนกลับไปดูโครงสร้างของสาร 5a มันก็อาจจะเป็นไปได้ที่ไอออนของโลหะแอลคาไลสามารถที่จะถูกจับอยู่ในโพรงของ คัลิกเร็นไดรอลแล้วเหนี่ยวนำให้เกิดการจัดโครงสร้างของสาร 5a ใหม่ดังแสดงในแผนภาพที่ 2 ทำให้โพรงของ 5a สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Γ ซึ่งมีขนาดใหญ่ได้เสถียรขึ้น เป็นที่น่าสังเกตว่าความสามารถในการจับแอนไอออนของ 5b กับ Br^- และ Γ จะลดลงเมื่อมีเคาน์เตอร์แคทไอออนเป็น Na^+ และ K^+ ปรากฏการณ์นี้อาจจะเป็นผลมาจากการแข่งขันกันจับแอนไอออนก็เป็นได้ เพราะเมื่อไอออนของโลหะแอลคาไลที่ไม่สามารถพิตพอดีกับโพรงของหน่วยคัลิกเร็นไดรอลของสาร 5a หรือ 5b มีแนวโน้มที่จะจับคู่อยู่กับแอนไอออนมากกว่าจึงทำให้เกิดการแย่งกันจับแอนไอออนกับหน่วยทริฟลูอโรดีคลอโรโบรมีนในลิแกนด์ทั้งสอง

แผนภาพที่ 2 ไอออนของโลหะที่มีขนาดเหมาะสมจะทำให้เกิดการจัดโครงสร้างของสาร 5a ใหม่ทำให้จับแอนไอออนได้มีประสิทธิภาพดีขึ้น



จ. การศึกษาการจับกับไอออนโลหะสังกะสีของอนุพันธ์ที่เป็นกลางของเอซาแคลิกซารีน (6a)

การศึกษา *host-guest chemistry* ของ 6a กับ $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์ 6a กับ $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ กระทำโดยวิธีไทเทรตสารละลาย (CDCl_3) ของ 6a ด้วย สารละลาย (CD_3OD) ของ $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ในหลอด NMR โดยการปรับอัตราส่วนจำนวนโมลของ $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ กับ 6a ให้มีขนาดต่าง ๆ กัน ตั้งแต่ 0.5:1.0 ถึง 3.0:1.0 โดยเวลาที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยาเป็น 36 ชั่วโมง จาก NMR spectra พบว่าสัญญาณของ proton อันเนื่องมาจาก $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ มีลักษณะ broad ขึ้นมากจนไม่สามารถอ่านค่า chemical shifts ในช่วงนี้ได้ อย่างไรก็ตามพบว่าการเคลื่อนที่ของสัญญาณ $\text{ArH-}i\text{-C}_6\text{H}_5$ และ $i\text{-C}_6\text{H}_5$ เมื่อเพิ่มอัตราส่วนของ M:L และ พบว่าการเคลื่อนที่ของทั้งสองสัญญาณไม่สัมพันธ์กัน

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ $\text{Zn}(\text{II})$ ไอออน กับลิแกนด์ประเภท diaza benzo crown ether *p-tert-calix[4]arene* โดย รัตนา เสียงประเสริฐกิจ-มากีและคณะ⁵⁴ พบว่าเมื่อใช้ $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ทั้ง 1:1 และ 2:1 (โลหะไอออน : ลิแกนด์) ทั้งนี้สามารถยืนยันได้จากการเคลื่อนที่ของสัญญาณของ $i\text{-C}_6\text{H}_5$ ซึ่งอยู่ที่ lower δ m ของแคลิกซารีน รายงานเพิ่มเติมโดย ธนวิทย์ โพธิ์ศรีพบว่า ถ้าหากลิแกนด์ชนิดเดียวกันทำปฏิกิริยากับ ZnX_2 ($\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$ และ I^-) จะเกิดการเปลี่ยนรูปร่างของวงด้วยแคลิกซ์ จาก cone ไปสู่ partial cone⁴⁷ สันนิษฐานว่า นอกจาก $\text{Zn}(\text{II})$ เข้าไปอาศัยอยู่ในส่วนที่เป็น N-donor แล้ว แอนไอออน X อาจจะเข้าไปอยู่ในโพรงของ ฟีนอลลิคออกซิเจนได้ จึงเป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อรองรับการจับกับแอนไอออนดังกล่าว

เนื่องจาก $^1\text{H-NMR}$ Spectrum เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างเห็นได้ชัดในช่วงสัญญาณของ $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ และของ $\text{Ar-}i\text{-C}_6\text{H}_5$ โครงสร้างที่เป็นไปได้ของสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะสังกะสีกับลิแกนด์ 6a อาจจะเป็น $\text{Zn}(\text{II})$ ไอออนหนึ่งอะตอมเข้าไปอยู่ในโพรงของ nitrogen donor ทั้งสี่ และอีกหนึ่งอะตอมในโพรงของฟีนอลลิคออกซิเจน หรือ $\text{Zn}(\text{II})$ ไอออนหนึ่งอะตอมเข้าไปอยู่ในโพรงของ

nitrogen donor และ NO_3^- ไอออนเข้าไปใกล้กับโพรงของฟีนอลิกออกซิเจนก็ได้ ทั้งนี้พบว่าช่วงของสัญญาณเนื่องจาก $t\text{-C}_4\text{H}_9$ (ระหว่าง 0.5-1.2 ppm) มีสัญญาณเกิดขึ้นซับซ้อนหลายสัญญาณ แสดงว่ามีการเปลี่ยนรูปร่างของตัวคาลิกอานเนื่องมาจากการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนมากกว่าหนึ่งประเภทเกิดขึ้นคือ อาจมีโครงสร้างที่เป็นไปได้ทั้งสองโครงสร้างเกิดขึ้นในสารละลายเอ็นเอ็มอาร์ก็ได้ ดังนั้นจึงไม่สามารถนำการเคลื่อนที่ของสัญญาณจาก $\text{ArH-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ หรือ $\text{Ar-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ ของการไทเทรตด้วย $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ มาคำนวณหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้

การศึกษา *host-guest chemistry* ของ **6a** กับ ZnBr_2

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ **6a** กับ $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ไม่สามารถหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ดังกล่าว จึงทำการศึกษากการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเกลือของโลหะไอออนของ $\text{Zn}(\text{II})$ ชนิดใหม่คือ ZnBr_2 โดยวิธีไทเทรตในหลอด NMR เช่นเดียวกับ $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ จาก NMR spectra ของการไทเทรต **6a** พบว่าสัญญาณของ proton อันเนื่องมาจาก $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ มีลักษณะ broad ขึ้นเช่นเดียวกับการณ์ของ $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ จึงไม่สามารถอ่านค่า chemical shift ในช่วงนี้ได้ อย่างไรก็ตามพบว่าการเคลื่อนที่ของสัญญาณ $\text{ArH-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ และ $\text{Ar-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ เมื่อเพิ่มอัตราส่วนของ M:L และ พบว่าการเคลื่อนที่ของทั้งสองสัญญาณมีความสัมพันธ์กันเป็นอย่างดี ถ้าหากพิจารณาการเคลื่อนที่ของสัญญาณทั้งสองในช่วงอัตราส่วนโมลของ M:L เท่ากับ 1:1 และ 1.5:1 พบว่ามีค่าคงที่ และ สัญญาณอันเนื่องมาจาก $t\text{-C}_4\text{H}_9$ มีลักษณะที่ชัดเจน (resolved) มากขึ้น เป็นหลักฐานแสดงว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ ZnBr_2 กับ **6a** อาจจะเป็นแบบ 1:1 โดยมี $\text{Zn}(\text{II})$ ไอออนจับกับลิแกนด์ **6a** โดยอาศัยอยู่ในโพรงของ N-donor ทั้ง 4 อะตอม และ Br^- ไอออนจะเข้าไปใกล้กับ ฟีนอลิกออกซิเจน ที่ lower rim ของคาลิกซารินได้

ถ้า chemical shift ของสัญญาณจาก $\text{ArH-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ และ $\text{Ar-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ ทั้งสองนี้สามารถนำไปใช้หาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ระหว่าง $\text{Zn}(\text{II})$ กับ **6a** ได้ แต่ทั้งนี้เราเลือกสัญญาณของ $\text{ArH-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ เป็นหลักในการคำนวณ โดยใช้สมการดังต่อไปนี้



$$\text{K} = [\text{ML}]/[\text{M}][\text{L}]$$

โดยที่ $[\text{M}]$ = ความเข้มข้นของ $\text{Zn}(\text{II})$ และ $[\text{L}]$ = ความเข้มข้นของลิแกนด์ (**6a**)

$$\delta_{\text{obsd}} = \delta_{\text{L}}X_{\text{L}} + \delta_{\text{ML}}X_{\text{ML}} \quad (1)$$

เมื่อ X_{L} คือ mole fraction L ซึ่งมีค่าเท่ากับ $[\text{L}]/C_{\text{L}}$ (2)

เมื่อ X_{ML} คือ mole fraction ML ซึ่งมีค่าเท่ากับ $\text{K} [\text{M}][\text{L}]/C_{\text{L}}$ (3)

mass balance equation

$$C_{\text{L}} = [\text{L}] + [\text{ML}] \quad \text{และ} \quad [\text{L}] = C_{\text{L}}/(1 + \text{K}[\text{M}]) \quad (4)$$

$$C_{\text{M}} = [\text{M}] + [\text{ML}] \quad \text{และ} \quad [\text{M}] = C_{\text{M}}/(1 + \text{K}[\text{L}]) \quad (5)$$

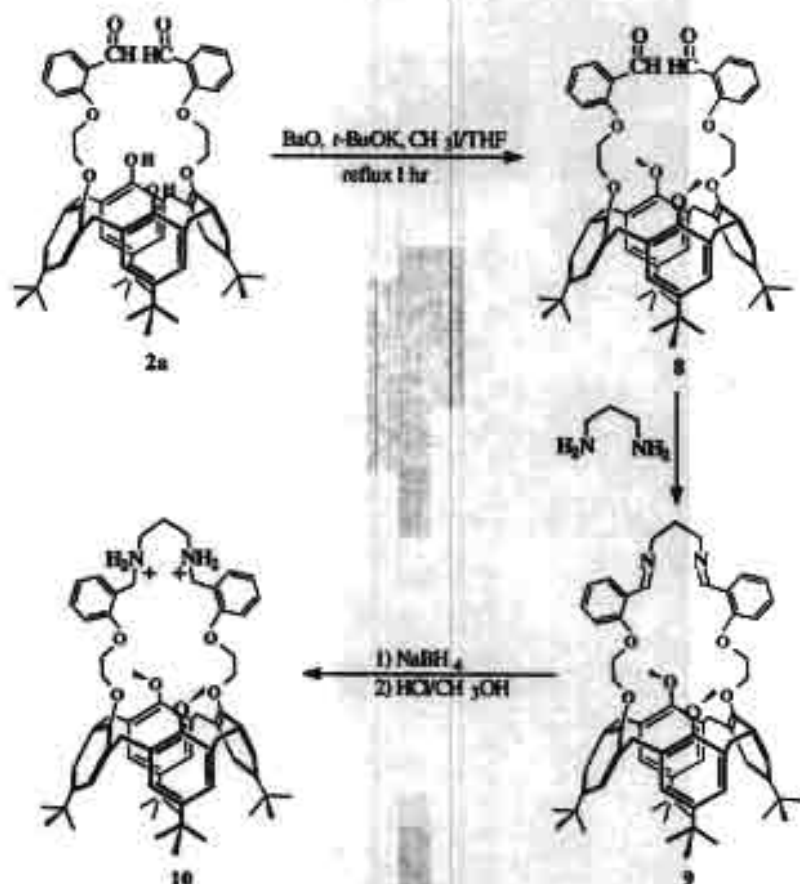
จากชุดของสมการข้างต้นนี้ (1)-(5) จะเป็นการคำนวณซ้ำๆกันหลายรอบ ซึ่งจะเริ่มจากการประมาณค่าความเข้มข้นของโลหะไอออน [M] และค่าความเข้มข้นของลิแกนด์ [L] ค่าแรกที่ได้จากสมการที่ (4) จะนำไปใช้ในการคำนวณค่า [M] ที่ถูกต้องจากสมการที่ (5) โดยการทำเช่นนี้จะเป็นการทำซ้ำๆจนได้ค่าที่ถูกต้องคือ ค่าความเข้มข้นของลิแกนด์และ Metal เป็นค่าที่สอดคล้องกัน จากนั้นจะนำไปคำนวณค่า mole fraction จากสมการที่ 2 และ 3 และการหาค่า K จะได้จากสมการที่ (1) ซึ่งเป็นการ extrapolate ค่า δ (Hz) ที่ได้จากการคำนวณกับค่า δ ที่หาได้จากการทดลอง การคำนวณทั้งหมดนี้จะทำโดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ สามารถหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ $ZnBr_2$ กับ 6a ได้เป็น $\log K = 2.58$

2.3.2 การสังเคราะห์เอซาเบนโซคราวน์คาลิก[4]ซาริน การศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงรูป และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างเอซาคราวน์อีเธอร์คาลิกซารินที่สังเคราะห์ได้กับไอออนของโลหะทรานซิชันโดยวิธีโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชัน

ก. การสังเคราะห์สารและการพิสูจน์เอกลักษณ์

ได้ทำการสังเคราะห์สาร 25,27-*N,N'*-di((ethoxy)benzyl)propylenediamine-26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene dihydrochloride (10) ตามขั้นตอนที่แสดงไว้ในแผนภาพที่ 3 โดยในขั้นแรกจะต้องนำสาร 2a ไปทำปฏิกิริยากับ CH_3I จำนวน 2 โมลอีควิวเลนต์ โดยมี BaO และ *t*-BuOK เป็นเบส

แผนภาพที่ 3 ขั้นตอนการสังเคราะห์สาร 10



ทำปฏิกิริยาในตัวทำละลาย THF จะได้สาร 8 ออกมาเป็นผลิตภัณฑ์ปริมาณ 28% นำสาร 8 ไปทำปฏิกิริยาก่อนแทนแซชันกับ propylene diamine (อัตราส่วน 1:1 โมลอีควิวาเลนต์) ใน CH_3CN จะได้ซิฟเบส 9 ดกออกมาจากปฏิกิริยาในปริมาณ 55% จากนั้นทำการรีดิวซ์สาร 9 ด้วย NaBH_4 ใน CH_2Cl_2 แล้วทำการโปรตอนเนตด้วย 2% (v/v) HCl ใน CH_3OH จะได้สาร 10 ในปริมาณ 76% ^1H NMR สเปกตรัมของสาร of 8-10 ใน CDCl_3 ที่อุณหภูมิห้องแสดงสัญญาณที่มีลักษณะ broad ซึ่งบ่งถึงว่ามีการเปลี่ยนแปลงโครงรูปของหน่วยคาสิกซ์เกิดขึ้นเพราะเมื่อหมู่ไฮดรอกซีทั้งสี่ของวงคาสิกซ์ถูกแอลคิเลทจะทำให้ไม่มี intramolecular hydrogen bonding อีกต่อไปวงเพนัลจึงหมุนรอบสะพานเชื่อมเมธิลีนได้โดยสะดวก อย่างไรก็ตามผลจากการวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบของสาร 8-10 สอดคล้องกับโครงสร้างที่นำเสนอไว้

ข. การศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงรูปของหน่วยคาสิก[4]ชารีน

เนื่องจากโครงสร้างของสาร 10 มีสายโซ่เอทาไกลโคลิกเป็นสะพานเชื่อมระหว่างหมู่ฟีนอกซีออกซิเจนของหน่วยคาสิก[4]ชารีนทำให้โครงรูป (conformation) ที่เป็นไปได้เหลือเพียง cone partial cone และ 1,3-alternate เท่านั้น จึงได้ศึกษาพฤติกรรมของการเปลี่ยนแปลงโครงรูปของสาร 10 โดยวิธีโปรตอนเอ็มเอ็มอาร์สเปกโทรสโกปีที่อุณหภูมิห้องในตัวทำละลาย CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ และ CD_3OD พบว่า ^1H -NMR สเปกตรัมของสาร 10 ใน CDCl_3 ซึ่งเป็นตัวทำละลายชนิด aprotic ที่อุณหภูมิ 25 °C จะมีความซับซ้อนตรงบริเวณของโปรตอนจาก t-butyl และมีสัญญาณในบริเวณเอโรมาติกที่ broad ส่วนใน



รูปที่ 5 ^1H NMR สเปกตรัมของสาร 10 (a) ใน CD_3OD ที่ -40 °C (b) ใน CD_3OD ที่ 27 °C (c) ใน $\text{DMSO}-d_6$ ที่ 27 °C และ (d) ใน $\text{DMSO}-d_6$ ที่ 100 °C. * และ # เป็นสัญญาณของน้ำและตัวทำละลายที่ใช้ตามลำดับ

DMSO- d_6 (รูปที่ 5c) พบว่ามีสัญญาณที่เป็น broad singlet ของโปรตอนบน $\text{CH}_3\text{OAr}-t\text{-C}_4\text{H}_9$ และ $\text{ROAr}-t\text{-C}_4\text{H}_9$ สามสัญญาณขึ้นที่ตำแหน่ง 0.81 0.98 และ 1.27 ppm และสัญญาณในบริเวณเอโรมาติกก็มีความซับซ้อนและ broad ดังนั้นในตัวทำละลายทั้งสองชนิดนี้พบว่าการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหน่วยคาติก[4]ซารีนกลับไปกลับมา (conformational interconversion) ภายใต NMR time scale อย่างไรก็ตาม ^1H NMR สเปกตรัมของสาร 10 ใน CD_3OD (รูปที่ 5b) ซึ่งเป็นตัวทำละลายชนิด protic มีสัญญาณ singlet ของโปรตอนบน $t\text{-butyl}$ ที่คมชัดขึ้นสองสัญญาณที่ตำแหน่ง 0.99 และ 1.34 ppm และในบริเวณเอโรมาติกก็ยังพบสัญญาณ broad singlet สองสัญญาณของโปรตอนบน ROArH และ CH_3OArH ที่ตำแหน่ง 7.21 และ 6.71 ppm ด้วย ผลการทดลองดังกล่าวแสดงว่าชนิดของตัวทำละลายมีผลต่ออัตราเร็วของการพลิกกลับไปกลับมา (rate of interconversion) ของวงเฟนิลในหน่วยคาติก

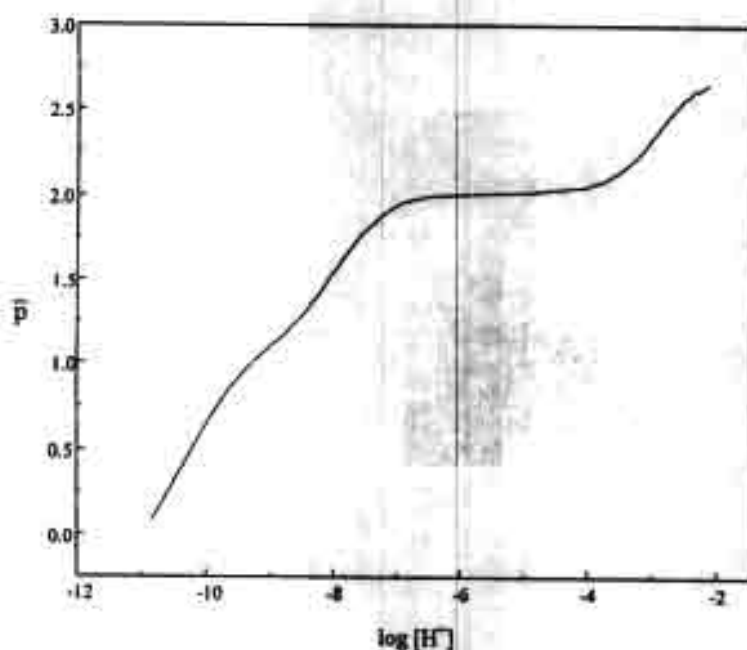
เพื่อที่จะศึกษาผลกระทบของอุณหภูมิต่อการเปลี่ยนโครงรูปกลับไปกลับมา (conformational interconversion) จึงได้ทำการวัด ^1H NMR ของสาร 10 ใน CDCl_3 , DMSO- d_6 และ CD_3OD ที่อุณหภูมิแตกต่างกัน สำหรับสเปกตรัมของสาร 10 ใน CDCl_3 ที่อุณหภูมิ 0 -15 -35 และ -40 $^{\circ}\text{C}$ มีความยุ่งยากซับซ้อนในทุก ๆ บริเวณและไม่สามารถหาจุด coalescence ได้ แต่เมื่อเพิ่มอุณหภูมิสูงขึ้น ^1H NMR สเปกตรัมของ 10 ใน DMSO- d_6 จะมีความคมชัดขึ้น เป็นที่น่าสังเกตว่าสัญญาณ singlet ที่ตำแหน่ง 1.30 ppm จะมีความคมชัดเสมอที่ทุก ๆ อุณหภูมิ ในขณะที่สัญญาณ singlet ที่ 0.95 ppm จะ broad ที่อุณหภูมิต่ำ ๆ และจะมีความคมชัดขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ดังนั้นสัญญาณที่ตำแหน่ง 1.30 ppm ควรจะเป็นของโปรตอนบน $\text{R}_{\text{tert}}\text{OArC}(\text{CH}_3)_3$ และ สัญญาณที่ 0.95 ppm ควรจะเป็นของโปรตอนบน $\text{CH}_3\text{OArC}(\text{CH}_3)_3$ ทั้งนี้เพราะวงเฟนิลที่มีสะพานเชื่อมต่อยู่จะไม่สามารถจะเคลื่อนที่ได้สะดวกเท่ากับวงเฟนิลที่เชื่อมอยู่กับหมู่ $\text{CH}_3\text{O}-$ ^1H NMR สเปกตรัมของ 10 ใน DMSO- d_6 ที่อุณหภูมิ 100 $^{\circ}\text{C}$ แสดงไว้ในรูปที่ 4d สัญญาณ singlets ของโปรตอนบน CH_3OArH และ ROArH ปรากฏขึ้นที่ตำแหน่ง 6.65 และ 7.16 ppm ตามลำดับ สำหรับเอโรมาติกโปรตอนของวงเบนซีนซึ่งเป็นสะพานเชื่อมจะมีสัญญาณสี่สัญญาณปรากฏขึ้นที่ตำแหน่ง 7.02 7.12 7.38 และ 7.59 ppm ส่วนสัญญาณ $-\text{OCH}_3$ จะปรากฏขึ้นที่ตำแหน่ง 4.11 ppm พบว่า coalescence temperature เกิดขึ้นที่ 50 $^{\circ}\text{C}$ ด้วยความกว้างของสัญญาณเท่ากับ (ที่ตำแหน่ง 6.65 ppm) 50 Hz สามารถคำนวณหาอัตราการเปลี่ยนโครงรูป (rate of conformational interconversion)⁵⁵ ได้เป็น 111.0 s^{-1}

นอกจากนี้ยังได้ศึกษา conformational interchange ของสาร 10 ที่อุณหภูมิต่ำ ๆ ใน CD_3OD ด้วย พบว่าสเปกตรัมที่ -40 $^{\circ}\text{C}$ (รูปที่ 5a) จะปรากฏสัญญาณ singlet ของโปรตอนบน $t\text{-butyl}$ ขึ้นมาหลายสัญญาณ และพบว่าสัญญาณของโปรตอนบนสะพานเชื่อมเมธิลีนยังมีความซับซ้อนมากบ่งบอกว่ามีการผสมกันของโครงรูปของหน่วยคาติกเกิดขึ้นอย่างน้อยสองโครงรูป (ซึ่งอาจจะเป็นโครงรูปแบบ cone และ partial cone) แต่สเปกตรัมมีความซับซ้อนเกินกว่าที่จะหาอัตราส่วนของโครงรูปแต่ละอันได้ในกรณีนี้พบ coalescence temperature จะอยู่ที่ 27 $^{\circ}\text{C}$ และมีความกว้างของสัญญาณ (ที่ตำแหน่ง 6.72 ppm) เป็น 43 Hz สามารถคำนวณหาอัตราการเปลี่ยนโครงรูป (rate of conformational interconversion)⁵⁵ ได้เป็น 94.6 s^{-1}

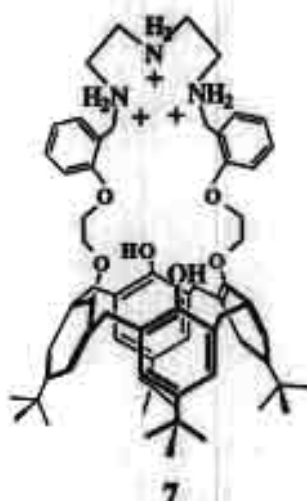
เพื่อที่จะศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 10 กับโลหะทรานซิชัน จึงได้ศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 10 กับ Zn^{2+} โดยวิธีโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชัน ผลที่ได้พบว่าสาร 10 จะไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Zn^{2+} ในขณะที่สาร 25,27- $[N,N'$ -di-((2-ethoxy)benzyl)propylenediamine]-26,28-dihydroxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกันจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะสังกะสี⁴⁷ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างกลับไปกลับมาของสาร 10 อาจจะไปขัดขวางการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนก็เป็นได้

ก. การไทเทรตและการหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 7

ผลของการไทเทรตจะแสดงได้ดังรูปที่ 6 และผลการคำนวณค่าคงที่ของการรับ-จ่ายโปรตอนได้แสดงไว้ตารางที่ 2 นอกจากนี้ยังสามารถคำนวณการกระจายตัวของสปีชีส์ต่าง ๆ ที่ pH ต่าง ๆ กันได้ด้วยดังแสดงในรูปที่ 7

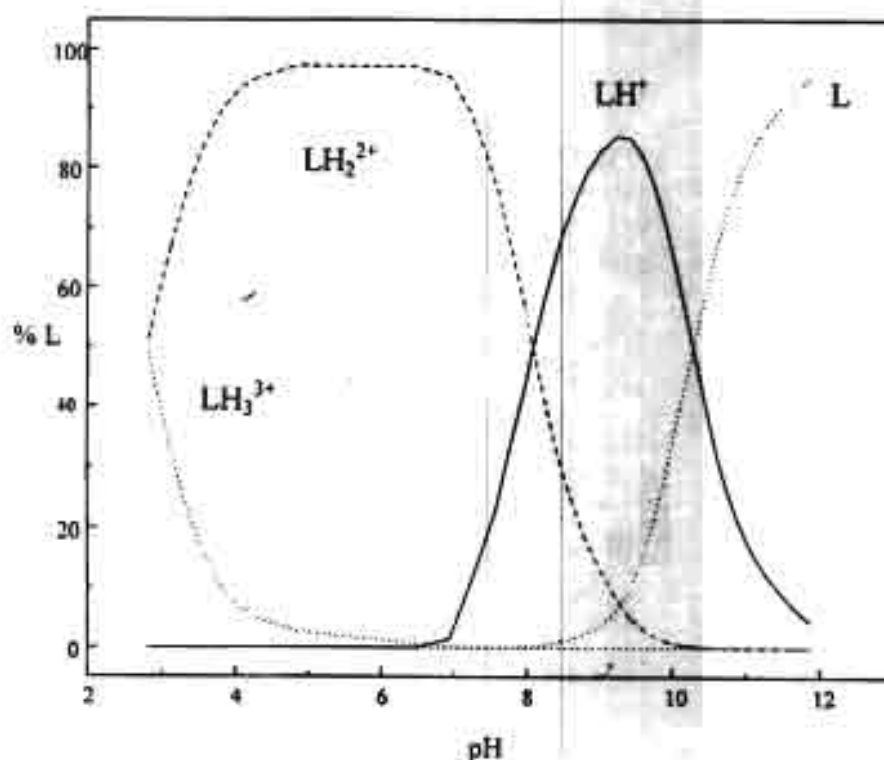


รูปที่ 6 กราฟการไทเทรตของสาร 7 (L)



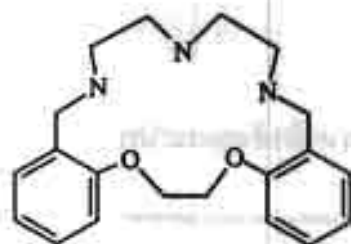
ตารางที่ 1 ค่าคงที่การรับ-จ่ายโปรตอนของสาร 7 (L)

Protonation	log K
$K_1: L + H^+ \rightleftharpoons LH^+$	10.45 ± 0.03
$K_2: LH^+ + H^+ \rightleftharpoons LH_2^{2+}$	8.32 ± 0.07
$K_3: LH_2^{2+} + H^+ \rightleftharpoons LH_3^{3+}$	2.74 ± 0.11



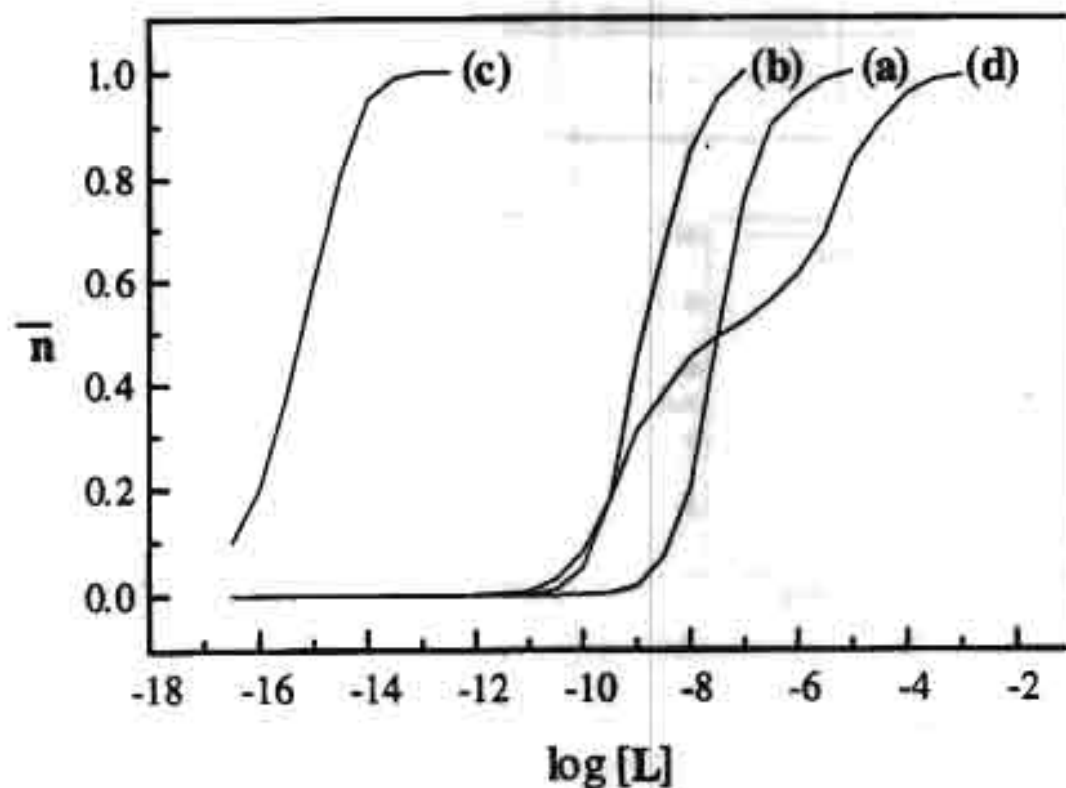
รูปที่ 7 กราฟแสดงการกระจายตัวของสปีชีส์ต่าง ๆ ของสาร 7 เทียบกับ pH

จากรูปที่ 6 และ ตารางที่ 2 สามารถสรุปได้ว่าลิแกนด์ 7 จะมีค่าสมดุลของการรับ-จ่ายโปรตอน 3 ค่า คือ $\log K = 10.45, 8.32$ และ 2.74 เมื่อเปรียบเทียบกับลิแกนด์ 7 กับลิแกนด์ที่มีลักษณะใกล้เคียงกันคือ $OenNdienH_4^{4-}$ (ต่างกันว่า $OenNdienH_4$ ไม่ได้เชื่อมต่อกับคาติก[4]ซารีน) ค่าคงที่สมดุลค่าแรก ของสาร 7 จะมีค่ามากกว่าของ $OenNdienH_4$ (9.47) ในขณะที่ค่าสมดุลตัวที่สองและสามมีค่าใกล้เคียงกัน (8.27 และ 2.35 ตามลำดับ) แสดงว่าการปรากฏอยู่ของคาติก[4]ซารีนอาจจะช่วยเพิ่มการเป็นคอนเนอร์ของเอมีนไนโตรเจนในสาร 7 ก็เป็นไปได้



OenNdienH4

สำหรับการไทเทรตเพื่อหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจะได้กราฟของการไทเทรต ดังแสดงในรูปที่ 8 ได้ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์ 7 กับโลหะไอออนต่าง ๆ ดังแสดง ในตารางที่ 3 ส่วนกราฟการกระจายตัวของสปีชีส์ของสารประกอบเชิงซ้อนต่าง ๆ ที่ pH ต่าง ๆ กัน แสดงในรูปที่ 9



รูปที่ 8 กราฟการไทเทรตระหว่างลิแกนด์ 7 กับไอออนของโลหะทรานซิชัน

เมื่อพิจารณารูปร่างของพล็อตที่ได้ในรูปที่ 8 พบว่า พล็อตของ Co(II) และ Ni(II) มีรูปร่างลักษณะเหมือนกัน ที่ความเข้มข้นของลิแกนด์สูง ๆ พบว่า ค่า n เข้าใกล้ 1 แสดงว่าทั้ง Co(II) และ Ni(II) ไอออนเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับลิแกนด์แบบ 1:1 คือ CoL^{2+} และ NiL^{2+} โดยมีค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็น $\log K$ เท่ากับ 7.57 และ 9.06 ตามลำดับ ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับลิแกนด์ซึ่งมีคอนเนอร์อะคอมคล้ายกันคือ ลิแกนด์ OenNdienN4 ซึ่งมีค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Ni(II) เป็น $\log K = 9.96$ แสดงว่าลิแกนด์ 7 จับกับนิกเกิลได้ไม่ดีเท่า OenNdienN4

พล็อตระหว่าง n และ $\log [L]$ ของ Cu(II) จะมีความแตกต่างจากของ Co(II) และ Ni(II) คือ พล็อตของ Cu(II) ที่ความเข้มข้นของ L หรือ สาร 7 ค่า ๆ จะไม่มี flat line เกิดขึ้น เป็นเพราะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนอีกประเภทหนึ่งคือ $CuL(CH_3O)^+$ นอกเหนือจาก CuL^{2+} ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ CuL^{2+} และ $CuL(CH_3O)^+$ เป็น 15.27 และ 6.01 ตามลำดับ ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนี้จะสูงกว่าของ OenNdienN4 ประมาณ 10 เท่า ($\log K = 14.41$) เป็นที่น่าสนใจอีกว่า Cu(II) ไอออนสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อน $CuL(CH_3O)^+$ ในขณะที่ OenNdienN4 จะไม่ให้เกิดสารเชิงซ้อนประเภทนี้

เป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่งว่า Zn(II) จะให้ค่า n 2 ค่า คือ 0.5 ที่ $\log [L] = -7.0$ และ 1 ที่ตำแหน่ง $\log [L] = -3.0$ แสดงว่าลิแกนด์นี้สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของ Zn(II) ได้ทั้งแบบ 1:1 และ แบบ 1:2 โดยมีค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน เท่ากับ 7.17 และ 12.38 ตามลำดับซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของรัตนากิติและคณะ⁵⁴ อย่างไรก็ตาม OenNdienN4 ไม่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบ 1:2 ได้ จากพล็อตของการกระจายตัวของสปีซีในรูปที่ 9 จะสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางถึงคุณสมบัติของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างลิแกนด์ 7 กับ Co(II), Ni(II), Cu(II) และ Zn(II)

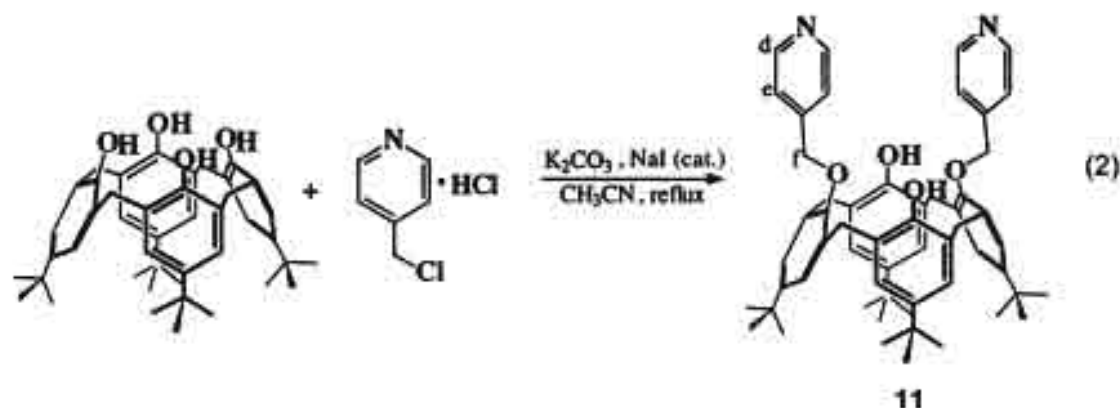
จากการศึกษาพบว่าลิแกนด์ 7 สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Co(II), Ni(II), Cu(II) และ Zn(II) โดยมีการเรียงลำดับดังนี้ $Cu^{2+} \gg Ni^{2+} > Co^{2+} > Zn^{2+}$ นอกจากนี้ยังพบสารประกอบเชิงซ้อนที่หายากคือ $CuL(MeO)^+$ ดังนั้นการปรากฏอยู่ของหน่วยคาสิก[4]ซารินยังผลให้เกิดสารเชิงซ้อนแบบ 1:2 คือ Zn_2L^{4+} ด้วย

2.3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิรดินของคาสิก[4]ซาริน และการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโมเลกุลอินทรีย์

ก. การสังเคราะห์สาร 11

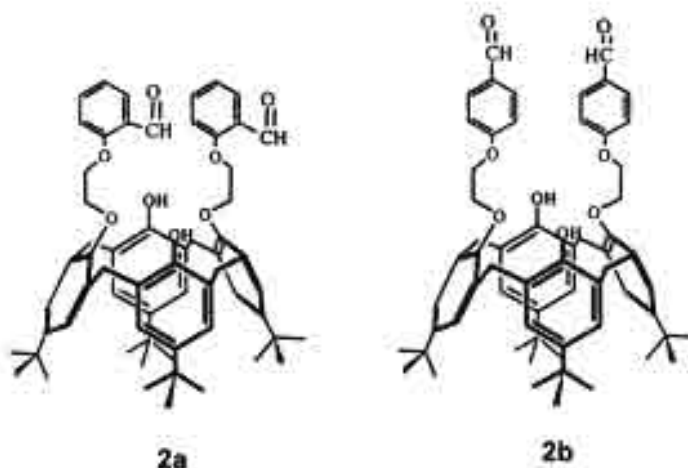
ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิรดินของคาสิก[4]ซารินชนิดหนึ่งคือ 25,27-di-(4-pyridylmethoxy)-*p*-tert-butylcalix[4]arene (11) เพื่อทำการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 11 กับโมเลกุลอินทรีย์ สาร 11 สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง พาราเทอร์เชียรีบิวทิลคาสิก[4]ซาริน กับ 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride ใน acetonitrile โดยใช้ K_2CO_3 เป็นเบส และใช้ NaI เป็นตัวเร่ง ปฏิกิริยาดังแสดงในสมการที่ 2 สามารถแยกสาร 11 ได้ด้วยซิลิกาเจลคอลัมน์โครมาโตกราฟี ได้ปริมาณผลิตภัณฑ์เท่ากับ 44% เมื่อเปรียบเทียบกับอนุพันธ์ฟิรดินของคาสิก[4]ซารินอื่น ๆ ซึ่งได้มีผู้สังเคราะห์ไว้แล้วเช่น อนุพันธ์ที่มีหมู่ฟิรดินอยู่ที่ตำแหน่ง *ortho*⁵⁶ และ *meta*⁵⁷ ปริมาณผลิตภัณฑ์ของ

สาร 11 จะมีน้อยกว่า ทั้งนี้จะเป็นเพราะว่าในสาร 11 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ *para* จะเกิดแทนที่ผลกับ K^+ ได้ไม่ดีเท่ากับของอนุพันธ์ *ortho* และ *meta* จะทำให้เกิดปฏิกิริยา nucleophilic substitution เป็นไปได้ยาก



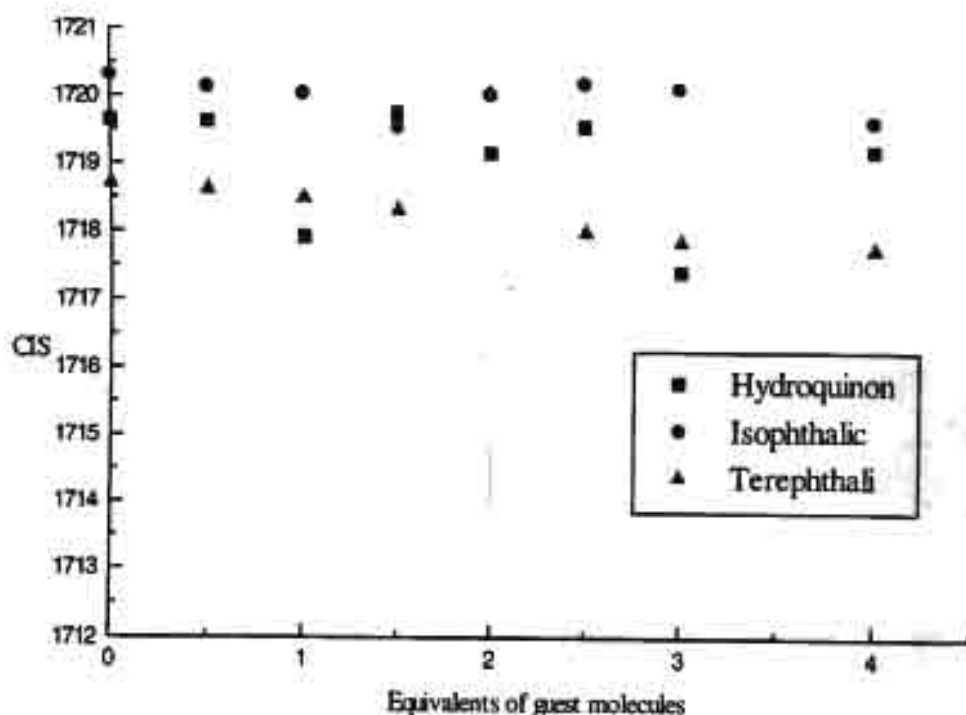
ข. การศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างอนุพันธ์พิริดีนของคาลิก[4]ซาารีนที่สังเคราะห์ได้กับโมเลกุลอินทรีย์

ได้ทำการศึกษาเคมี host-guest ของสาร 11 กับสารอินทรีย์ต่าง ๆ ซึ่งเป็น hydrogen bond donor เช่น 1,3-dialdehyde crown *p-tert-butylcalix[4]arenes* (สาร 2a และ 2b), acetylacetone, 1,2-diaminoethane, 2,6-diaminopyridine, catechol, resorcinol, hydroquinone, phthalic acid, isophthalic acid และ terephthalic acid โดยใช้วิธีโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์โทเทรชันใน $CDCl_3$ ซึ่งจะวัดการเคลื่อนที่ของสัญญาณโคสัญญาณหนึ่งของสาร 11 (host) เทียบกับอัตราส่วนจำนวนโมลของโมเลกุลอินทรีย์ (guest) ที่ค่อย ๆ เพิ่มขึ้น



ผลจากการโทเทรทปรากฏว่าเมื่อ guest เป็น สาร 2a และ 2b, 1,2-diaminopyridine, 2,6-diaminopyridine และ acetylacetone โปรตอน d และ e ซึ่งเป็นโปรตอนตำแหน่ง *ortho* และ *para* กับหมู่พิริดีนตามลำดับ มีการเคลื่อนที่น้อยมากหรือแทบไม่มีการเคลื่อนที่เลยแสดงว่าสารเหล่านี้ไม่เกิดอันตรกิริยากับสาร 11

สำหรับการไทเทรตสาร 11 กับสารอินทรีย์จำพวก ไดแอลกอฮอล์ และ ไดคาร์บอกซิลิกแอซิด เนื่องจากสารอินทรีย์ที่ใช้บางตัวจะไม่ละลาย ใน CDCl_3 เช่น resorcinol, hydroquinone และไดคาร์บอกซิลิกแอซิด ทำให้ต้องใส่สารเหล่านี้ลงในหลอด NMR โดยตรง ผลจากการทดลองในรูปที่ 10 แสดงให้เห็นว่า hydroquinone, benzene-1,3-dicarboxylic acid (isophthalic acid) และ benzene-1,4-dicarboxylic acid (terephthalic acid) ไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนหรือไม่เกิดอันตรกิริยากับสาร 11



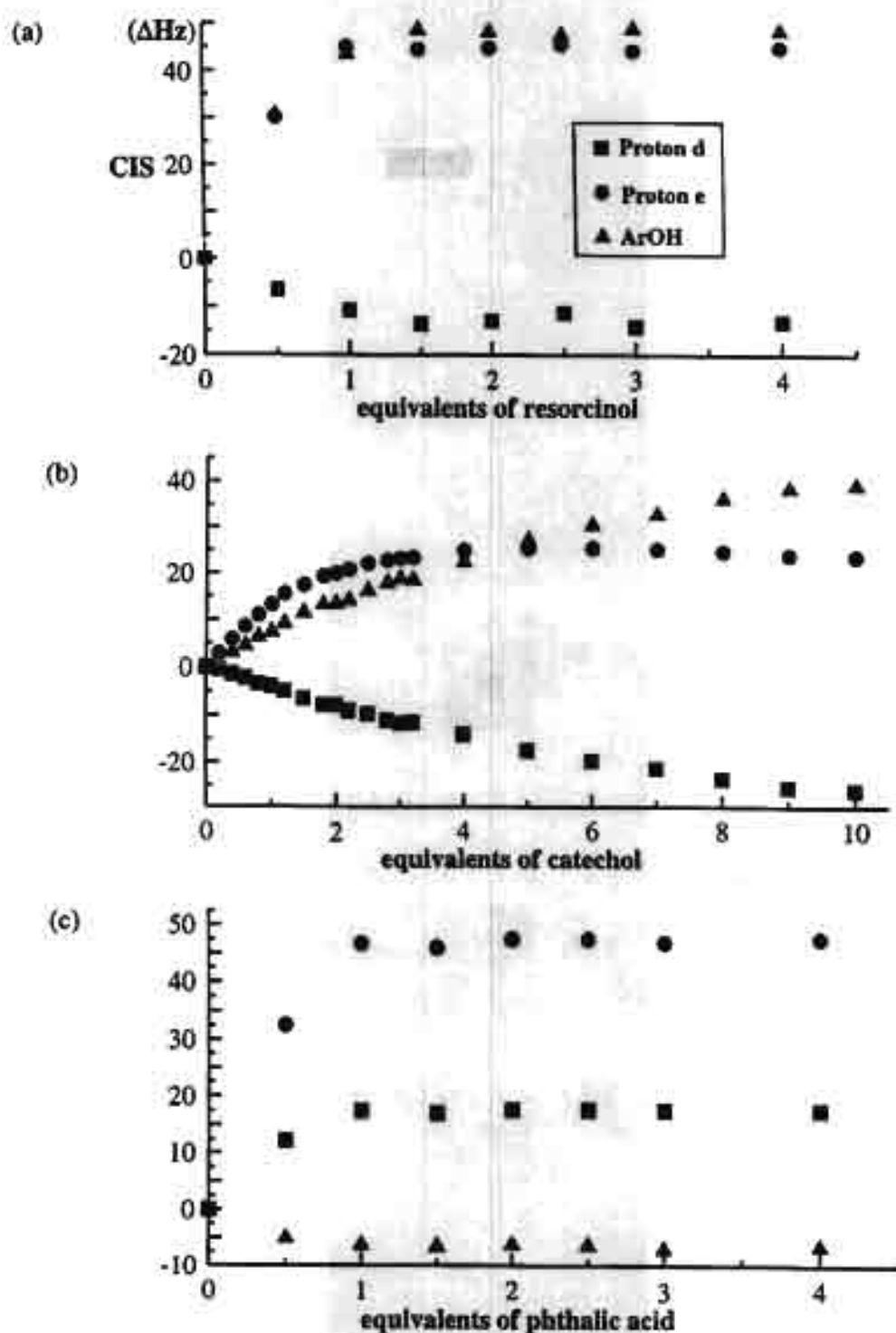
รูปที่ 10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง CIS กับอัตราส่วนของ guest ของการไทเทรตระหว่างสาร 11 กับ hydroquinone isophthalic acid และ terephthalic acid

เมื่อเติม resorcinol ลงไปในสารละลาย CDCl_3 ของสาร 11 พบว่า resorcinol สามารถละลายได้ แล้วปรากฏสัญญาณขึ้นที่ 7.13 (t), 6.59 (d) และ 6.46 (dd) ppm ทุกสัญญาณจะเคลื่อนที่ไปในทิศ downfield ยกเว้นโปรตอน d ซึ่งจะมีการเคลื่อนที่ไปยังทิศทาง upfield พลอตของการเคลื่อนที่ของสัญญาณจากโปรตอน d, e และ ArOH (chemical induced shift หรือ CIS) กับอัตราส่วนจำนวนโมลของ resorcinol แสดงดังรูปที่ 11(a) บ่งชี้ว่าสาร 11 เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ resorcinol เป็นแบบ 1:1 จากผลการทดลองสามารถคำนวณค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้เป็น $\log K = 3.13$ นอกจากนี้ยังได้ทำการไทเทรตใน CD_3OD และ $\text{DMSO}-d_6$ แต่พบว่าสาร 11 ไม่มีอันตรกิริยากับ resorcinol ในสารละลายเหล่านี้

สำหรับ catechol นั้นเมื่อเติม catechol ลงไปในสารละลาย CDCl_3 ของสาร 11 ถึง 10 equivalent แล้วปรากฏว่าการเคลื่อนที่ของ สัญญาณโปรตอนต่าง ๆ ยกเว้น โปรตอน e ยังคงดำเนินต่อไป สำหรับโปรตอน e การเคลื่อนที่ของสัญญาณจะหยุดที่ประมาณ 4 equivalent ของ catechol อย่างไรก็ตามเนื่องจากโปรแกรมที่ใช้ในการคำนวณค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจะคำนวณได้เฉพาะ

สารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นแบบ 1:1 และ 2:1 เท่านั้น จึงไม่สามารถหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างสาร 11 กับ catechol ได้ รูปที่ 11(b) แสดงพล็อต ของ CIS จากโปรตอน d, e และ ArOH กับ equivalent ของ catechol

จากการศึกษาเคมี host-guest ของสาร 11 กับ dicarboxylic acid พบว่า 1,3-benzene dicarboxylic acid (isophthalic acid) และ 1,4-benzenedicarboxylic acid (terephthalic acid) จะไม่ละลายในสารละลาย CDCl_3 ของ 11 อีกทั้งยังไม่ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของสัญญาณโปรตอนแต่อย่างใด (รูปที่ 10) คงมีแค่ 1,2-benzenedicarboxylic acid (phthalic acid) เท่านั้นที่ละลายและพบการเคลื่อนที่



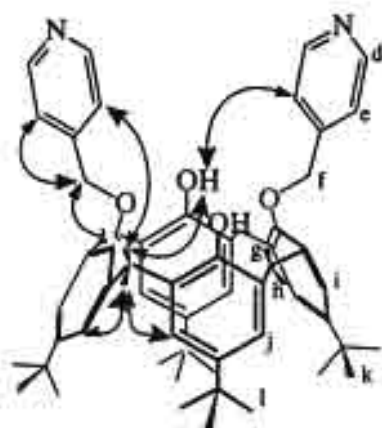
รูปที่ 11 กราฟไทเทรตชันของสาร 11 กับ (a) resorcinol (b) catechol และ (c) phthalic acid

ของสัญญาณโปรตอนดังแสดงในรูปที่ 11(c) ซึ่งบ่งบอกว่าสาร 11 จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ phthalic acid เป็นแบบ 1:1 จึงสามารถคำนวณหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้เป็น $\log K = 5.41$

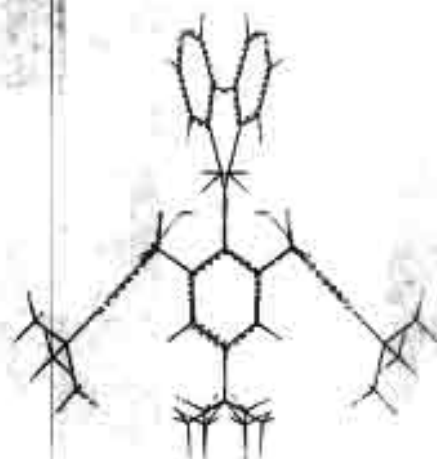
ถึงแม้ว่าจะไม่สามารถคำนวณหาค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 11 กับ resorcinol ได้แต่การเปรียบเทียบการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง catechol กับ phthalic acid โดยวิธีไทเทรชันสามารถทำได้ การเติมสารละลายของ 11*catechol ลงไปใน phthalic acid พบว่าการเคลื่อนที่ของสัญญาณโปรตอนจะเกิดคล้ายกับของ 11*phthalic acid ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าสาร 11 จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ phthalic acid ได้ดีกว่า

ค. การศึกษาโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นในสารละลาย

เพื่อที่จะเข้าใจถึงสิ่งที่มีผลกระทบต่อความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้น จำเป็นต้องเข้าใจถึงโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนเสียก่อน โดยการใช้เทคนิค 2D NMR จาก NOESY พลอตของสาร 11 พบว่ามีอันตรกิริยาระหว่างโปรตอนดังแสดงในรูปที่ 12 นอกจากนี้ยังได้คำนวณโครงสร้างโดยใช้เทคนิค MM^{*} พบว่าส่วนที่เป็นพิริดีนจะเอียงเข้าหาหน่วยคาติก[4]ซารีน และมีระยะห่างระหว่าง $N_{py}-N_{py}$ เท่ากับ 6.34



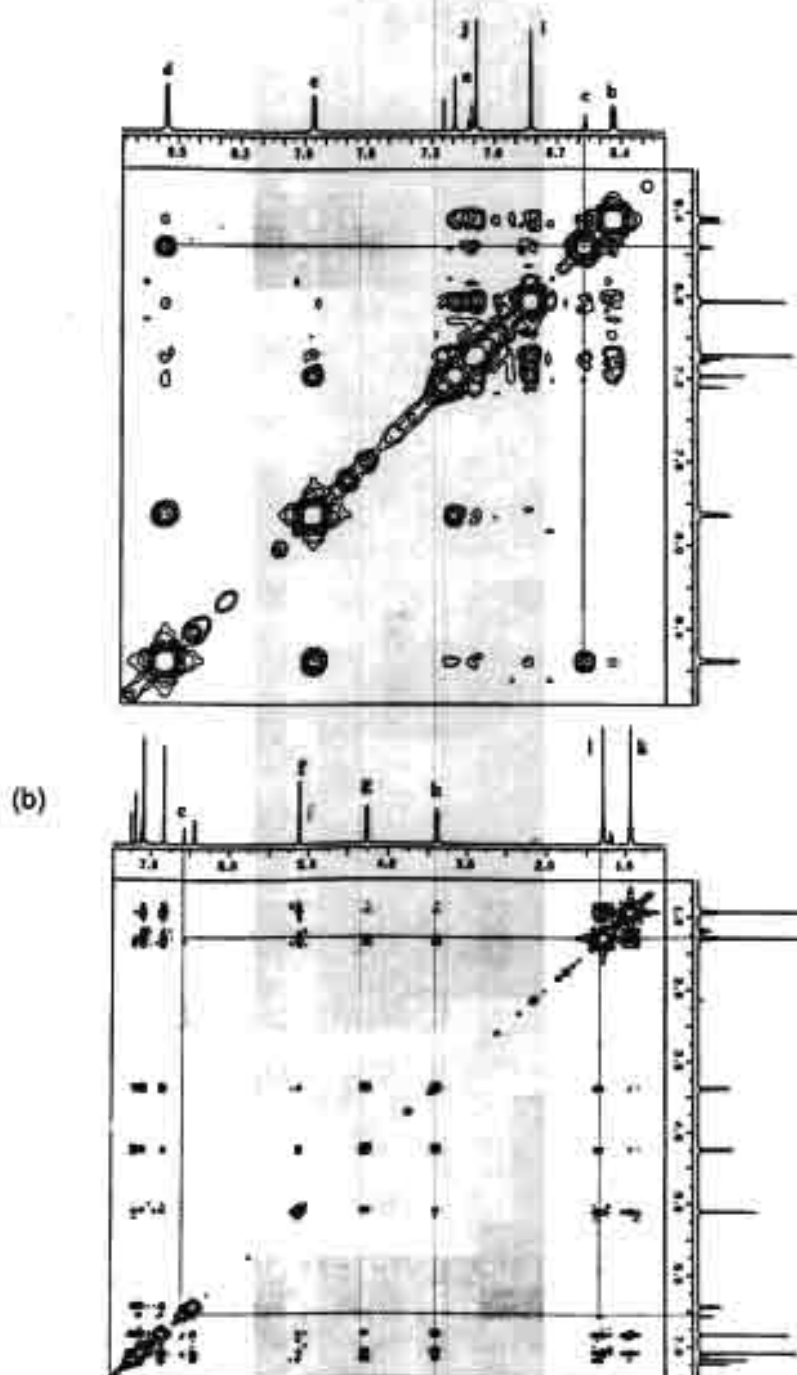
(a)



(b)

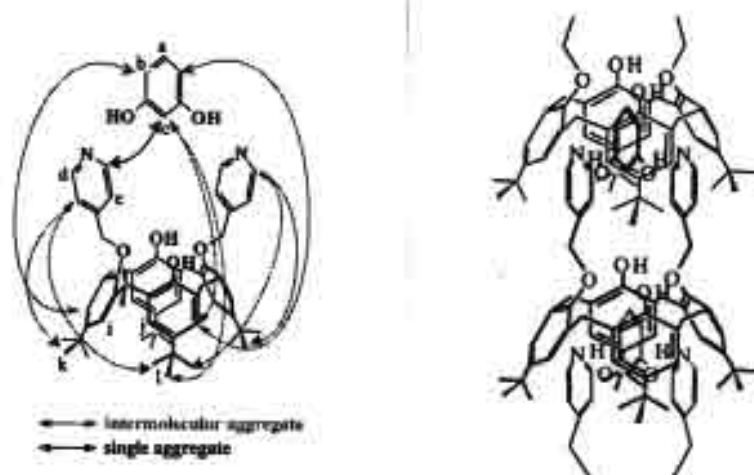
รูปที่ 12 (a) อันตรกิริยาของระหว่าง H-H จาก NOESY และ (b) โครงสร้างของสาร 11 ที่คำนวณโดยใช้เทคนิค MM^{*}

NOESY ของของผสมระหว่างสาร 11 และ resorcinol ในอัตราส่วน 1:1 แสดงดังรูปที่ 13(a) โปรตอน Hc ของ resorcinol จะมี NOE connectivity กับ โปรตอน d ของสาร 11 ในขณะที่ โปรตอน Ha และ Hb ไม่ปรากฏ NOE connectivity กับโปรตอน d และ e แต่อย่างใด ดังนั้นแสดงว่าโมเลกุลของ resorcinol จะต้องวางตัวในลักษณะที่โปรตอน Hc เข้าไปอยู่ในช่องว่างระหว่าง $N_{py}-N_{py}$ พิริดีน แล้วที่โปรตอน Ha และ Hb ออกข้างนอก ซึ่งการจัดตัวในลักษณะนี้เป็นผลมาจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง -OH ของ resorcinol กับ -N- พิริดีน สิ่งที่น่าสนใจอีกอันหนึ่งคือพบว่ามี NOE connectivity



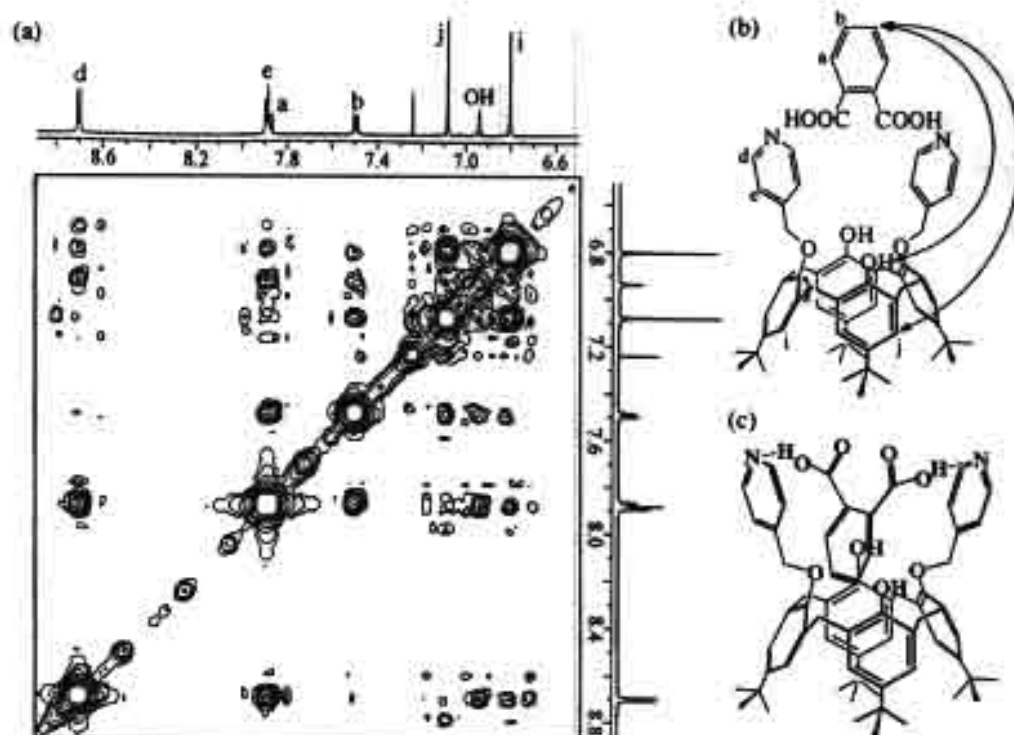
รูปที่ 13 NOESY ของของผสมระหว่างสาร 11 และ resorcinol ในอัตราส่วน 1:1

ระหว่างโปรตอน H_i และ H_j ของหน่วยคาติก[4]ซารีนด้วย ยิ่งไปกว่านั้นโปรตอน H_c ยังมี connectivity อย่างอ่อน ๆ กับโปรตอน H_i อีกด้วย ดังรูป 13(b) NOE connectivity ลักษณะนี้ไม่สามารถจะมาจาก อันตรกิริยาระหว่างโปรตอนในโมเลกุลเดียวกันอย่างแน่นอนเพราะระยะทางระหว่างโปรตอนดังกล่าวอยู่ ไกลกันมากเกินไป ดังนั้น NOE connectivity ที่ปรากฏจะต้องมาจากโปรตอนต่างโมเลกุลกัน โครงสร้าง ที่อาจเป็นไปได้ของสารประกอบเชิงซ้อน 11•resorcinol ดังแสดงในรูปที่ 14 โครงสร้างนี้ยังสอดคล้อง กับการเคลื่อนที่ upfield ของโปรตอน d ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจาก ring current ของวงเบนซีนซึ่งอยู่ใกล้ กันก็เป็นได้



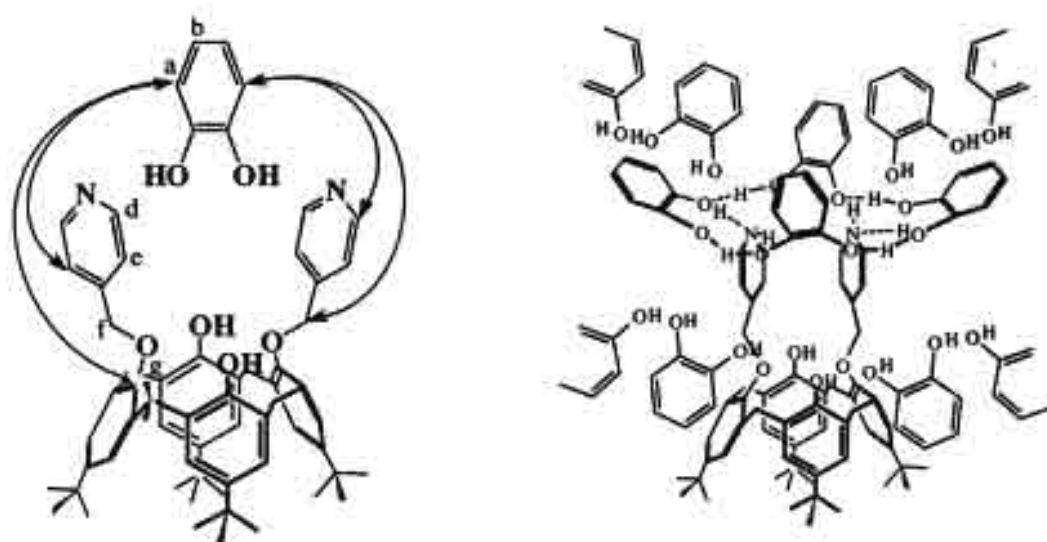
รูปที่ 14 โครงสร้างที่อาจเป็นไปได้ของสารประกอบเชิงซ้อน 11•resorcinol

NOESY ของของผสมระหว่างสาร 11 กับ phthalic acid อัตราส่วน 1:1 ใน CDCl_3 แสดงดังรูปที่ 15(a) จากสเปกตรัมพบว่าโปรตอน Ha ของ phthalic acid จะซ้อนทับกับโปรตอน He ของสาร 11 ดังนั้น connectivity ที่เกี่ยวข้องกับโปรตอนทั้งสองนี้จึงไม่อาจแยกจากกันได้อย่างเด่นชัด จากรูปพบว่า connectivity ที่เห็นชัดเจนคือระหว่างโปรตอน Hb ของ phthalic acid กับ โปรตอน Hj ของวงคาติก และระหว่างโปรตอน Hb กับ ArOH นอกจากนี้ยังได้ทำ ROESY ของสารผสม 11•phthalic ด้วย พบว่ามี connectivity ระหว่างโปรตอน Hb กับ Hf ด้วย อย่างไรก็ตามไม่พบ connectivity ระหว่างโมเลกุลเช่นที่พบใน 11•resorcinol จึงได้เสนอโครงสร้างที่เป็นไปได้ของสารประกอบเชิงซ้อน 11•phthalic ดังรูปที่ 15(c) ซึ่งสอดคล้องกับการเคลื่อนที่ upfield ของ ArOH โปรตอน



รูปที่ 15 NOESY ของของผสมระหว่างสาร 11 กับ phthalic acid อัตราส่วน 1:1 ใน CDCl_3 และโครงสร้างที่เป็นไปได้ในสารละลาย

ในการนี้ของ catechol ได้ทำ NOESY ทั้งของผสมแบบ 1:2 และ 1:4 พบว่ามี connectivity ระหว่างโปรตอน Ha กับ โปรตอน Hd, He, Hf และ Hg ของสาร 11 ดังแสดงในรูปที่ 16 ส่วน connectivity ที่แสดงถึงอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลนั้นไม่ปรากฏแต่อย่างใด เมื่อทำการทดลองการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง พิริดีน กับ catechol พบว่าพิริดีนจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ catechol แบบ 2:1 จึงเป็นไปได้ว่าสาร 11 ซึ่งประกอบด้วยหน่วยพิริดีน 2 หน่วยจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ catechol แบบ 4:1 ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการไทเทรตบางส่วน อย่างไรก็ตามผลการไทเทรตยังชี้ว่า catechol สามารถละลายลงในสารละลายของสาร 11 อย่างต่อเนื่อง แสดงว่าลักษณะการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นไปในลักษณะที่เป็นโพลิเมอร์ด้วย รูปที่ 16 แสดงโครงสร้างที่เป็นไปได้ในสารละลายของสารประกอบเชิงซ้อนของ 11 กับ catechol

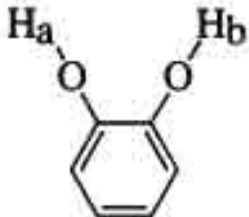
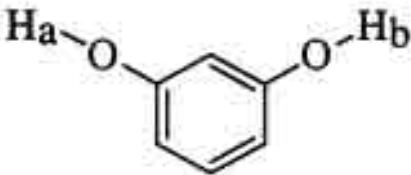
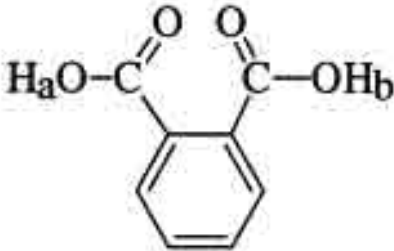
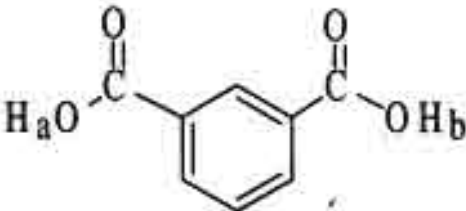
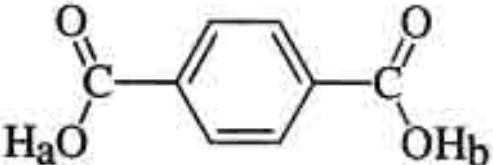


รูปที่ 16 แสดง NOE connectivity ของของผสมระหว่างสาร 11 และ catechol และโครงสร้างที่เป็นไปได้

จ. ความสัมพันธ์ของโครงสร้างกับขนาดของ guest

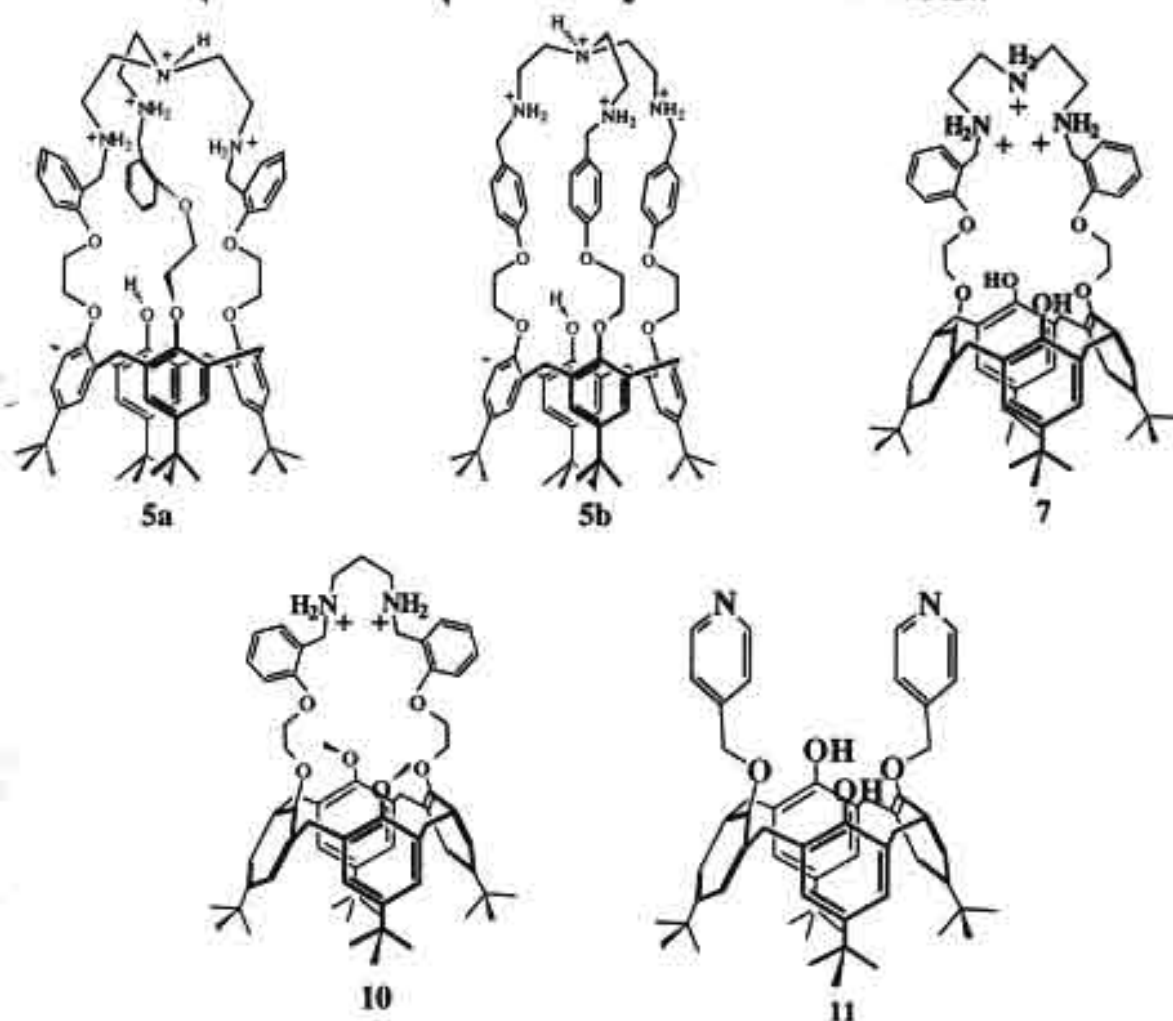
ได้ทำการคำนวณทางควอนตัมเบื้องต้นโดยใช้วิธี PM3 เพื่อหาขนาดและโครงสร้างของ guest ที่ศึกษาคือ catechol, resorcinol, hydroquinone, phthalic acid, isophthalic acid และ terephthalic acid โดยหาความยาวของ H-H ของ HO-Ar-OH และ HO-(C=O)-Ar-(C=O)-OH ของ guest ดังกล่าวได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4 จากผลการคำนวณพบว่า catechol, resorcinol และ phthalic acid เท่านั้นที่มีขนาดเหมาะสม (เล็กกว่า 6.34 Å) กับการเกิดอันตรกิริยากับสาร 11 ซึ่งก็สอดคล้องกับผลจากการศึกษาด้วย NMR นอกจากนี้มิติและการวางตัวของ resorcinol ยังเอื้อต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งมีโครงสร้างดังรูปที่ 14 อีกทั้งเป็นไปได้ว่าการช่วยเสริมกันของพันธะไฮโดรเจนและอันตรกิริยา hydrophobic ทำให้สารประกอบเชิงซ้อน 11•resorcinol มีความเสถียรมากที่สุดด้วย สรุปได้ว่าอันตรกิริยา non-covalence นี้มีผลต่อโครงสร้างและความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้น ยังผลให้ลิแกนด์ 11 สามารถเลือกจับ resorcinol phthalic acid และ catechol ได้

ตารางที่ 3 ความยาวของ H-H ของ HO-Ar-OH และ HO-(C=O)-Ar-(C=O)-OH ของ guest ต่างๆ
คำนวณโดยวิธี PM3

Name	Structure	H _a -H _b distances (Å)
Catechol		3.29
Resorcinol		4.58
Hydroquinone		6.39
Phthalic acid		5.82
Isophthalic acid		8.68
Terephthalic acid		9.13

2.4 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

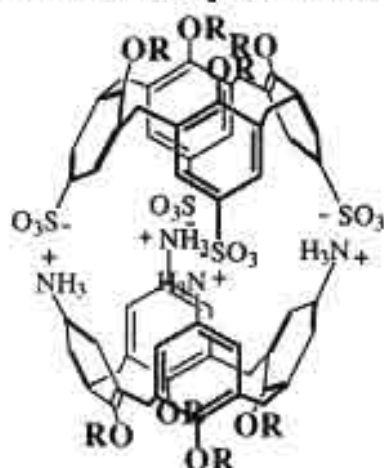
ได้ทำการสังเคราะห์สารประกอบที่สำคัญสำหรับงานวิจัยชิ้นนี้ 5 ชนิดด้วยกันคือ 25,26,27-*N,N',N''*-tri((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene·4HCl (5a) 25,26,27-*N,N',N''*-tri((4-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene·4HCl (5b) 25,27-([2,2'-(2,2'-((2,5,8-triazanonyl)diphenoxy)diethyl)-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene (7) 25,27-[*N,N'*-di((2-ethoxy)benzyl)propylenediamine]-26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene dihydrochloride (10) และ 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,27-bis[(4-pyridylmethyl)oxy]-26,28-dihydroxycalix[4]arene (11) แล้วศึกษาการเปลี่ยนโครงสร้างของหน่วยคาลิก[4]ซาริน การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออน แอนไอออน และโมเลกุลอินทรีย์ สามารถสรุปประเด็นสำคัญที่ได้จากการทดลองดังต่อไปนี้



- จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 5a และ 5b กับแอนไอออนชนิดต่าง ๆ ได้แก่ F^- , Br^- , I^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , AsO_2^- , HPO_4^{2-} และ $H_2PO_4^-$ พบว่าเมื่อแคทไอออนแคทไอออนเป็นไฮเดียม ทั้ง 5a และ 5b จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบที่มีอัตราส่วนของลิแกนด์ต่อแอนไอออนเป็น 1:1 โดยจะมีความเสถียรเป็นลำดับดังนี้คือ $NO_3^- > I^- > Br^-$ ทั้งนี้ลิแกนด์ 5a จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ NO_3^- ได้เสถียรมากกว่า 5b แต่ลิแกนด์ 5b จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ I^- ได้เสถียรมากกว่า 5a การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ 5a และ 5b กับ AsO_2^- , CO_3^{2-} และ PO_4^{3-} พบว่ามีการ

deprotonation เกิดควบคู่ไปกับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนด้วย อย่างไรก็ตามพบว่า 5a และ 5b จะไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ F^- และ SO_4^{2-} นอกจากนี้ในกรณีของแอนไอออนที่มีทรงกลมอย่าง Br^- และ I^- เมื่อเปลี่ยนแคตไอออนจากแอนไอออนเป็น Bu_4N^+ และ K^+ พบว่าทั้ง 5a และ 5b จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Br^- และ I^- ได้เสถียรมากขึ้นเมื่อแคตไอออนแอนไอออนเป็น Bu_4N^+ อย่างไรก็ตามพบว่า K^+ สามารถที่จะทำให้สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 5a กับ Br^- และ I^- มีความเสถียรเพิ่มขึ้นประมาณ 1.0-1.5 เท่า (เมื่อเทียบกับ Na^+) ทั้งนี้จะบอกเป็นนัยว่า K^+ สามารถไปโคออร์ดิเนตอยู่ในโพรงของกราวนีเออร์ได้ดีกว่า Na^+ อีกทั้งเป็นไปได้ว่า K^+ จะทำให้เกิดการจัดตัวของโพรงทริปโอดอลเอไมเนียมของสาร 5a ใหม่ให้เหมาะสมกับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแอนไอออนได้เสถียรมากขึ้น

ข้อเสียของ anion receptor ชนิดที่มีหน่วยแอมโมเนียมเป็นตัวรับแอนไอออนก็คือมีโอกาสที่จะถูก deprotonate ในสารละลายได้ แต่ก็มีประโยชน์คือ สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแอนไอออนได้แม้ทำการทดลองในตัวทำละลายที่มีขั้วมากๆ ดังนั้นในงานวิจัยต่อไปจะสร้าง anion receptor ชนิดที่เป็นกลางโดยอาศัยหมู่ยูเรีย (urea) หรือ เอไมด์ (amide) ซึ่งสามารถจับแอนไอออนได้โดยใช้พันธะไฮโดรเจน ผลจากการทดลองยังทำให้เกิดความคิดที่จะอาศัยอันตรกิริยาแบบไฟฟ้าสถิตย์ (electrostatic interaction) มาใช้ในการสร้างโมเลคิวลาร์แคปซูล (molecular capsule) ดังรูปข้างล่าง ซึ่งคาดว่าจะสามารถควบคุมการเปิดและปิดแคปซูลได้ด้วยการเปลี่ยน pH



โมเลคิวลาร์แคปซูล
(molecular capsule)

- จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงรูปของสาร 10 พบว่าชนิดของตัวทำละลายจะมีผลต่ออัตราเร็วของการพลิกกลับไปกลับมา (rate of conformational interconversion) ของวงเฟนิลในหน่วยคาติก [4]ซารีน โดยในตัวทำละลาย $DMSO-d_6$ จะมีอัตราการเปลี่ยนโครงรูปเป็น 111.0 s^{-1} และในตัวทำละลาย CD_3OD เป็น 94.6 s^{-1}
- ลิแกนด์ 7 สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Co^{2+} Ni^{2+} และ Cu^{2+} แบบ 1:1 (ลิแกนด์ 7 ต่อไอออนของโลหะ) และ Zn^{2+} แบบ 1:2 โดยมีการความเสถียรตามลำดับดังนี้ $Cu^{2+} \gg Ni^{2+} > Co^{2+} > Zn^{2+}$ นอกจากนี้ยังพบสารประกอบเชิงซ้อน $Cu_7(MeO)^+$ อีกด้วย อย่างไรก็ตามสาร 10 ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงโครงรูปของหน่วยคาติก [4]ซารีนพบว่าไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Zn^{2+} แต่อย่างใด

เนื่องจากสาร 7 สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Cu^{2+} ได้อย่างเสถียรมากดังนั้นจึงอาจจะนำสาร 7 มาพัฒนาเป็น receptor หรือตัวตรวจจับ (sensor) สำหรับ Cu^{2+} ต่อไป

• จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 11 กับโมเลกุลอินทรีย์ต่าง ๆ ได้แก่ 1,3-dialdehyde crown *p-tert-butylcalix[4]arenes* (สาร 2a และ 2b) acetylacetone 1,2-diaminoethane 2,6-diaminopyridine catechol resorcinol hydroquinone phthalic acid isophthalic acid และ terephthalic acid พบว่าสาร 11 สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้กับ resorcinol catechol และ phthalic acid เท่านั้นโดยมีความเสถียรเป็นลำดับดังนี้คือ phthalic acid ($\log K = 5.41$) > resorcinol ($\log K = 3.13$) > catechol ผลจาก NOESY แสดงให้เห็นว่า ทั้งอันตรกิริยาแบบพันธะไฮโดรเจน และแรง van der Waals มีผลทำให้เกิดการล็อกกับสารดังกล่าวแล้วยังทำให้เกิดโครงสร้างซูปราโมเลคิวลาร์ (supramolecular structure) ที่น่าสนใจอีกด้วย

องค์ความรู้ที่ได้รับจากโครงการนี้มีคุณค่าอย่างยิ่งทั้งในด้านการออกแบบและสร้างโมเลกุลที่มีลักษณะและสมบัติในการเป็น host หรือ receptor สำหรับไอออนและโมเลกุลประเภทต่างๆ สำหรับโครงการต่อไปจะทำการสร้างโมเลกุลที่มีความสามารถในการตรวจจับกับไอออนของโลหะและแอนไอออนชนิดต่างๆ

2.5 เอกสารอ้างอิง

1. Pochini, A.; Ungaro, R. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Voegtli, F., Ed.; Pergamon Press, 1996; Vol. 2, pp. 103-142.
2. Bohmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713.
3. Gutsche, C. D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 234.
4. Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem Rev.* **1997**, *97*, 1713.
5. Fischer, S.; Grootenhuys, P. D. J.; Groenen, L. C.; van Hoon, W. P.; van Veggel, F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N.; Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1611.
6. Grootenhuys, P. D. J.; Kollman, P. A.; Groenen, L. C.; Reinhoudt, D. N.; van Hummel, G. J.; Ugozzoli, F.; Andreetti, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4165.
7. Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Levine, J. A.; No, K. Y.; Bauer, L. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 409.
8. Groenen, L. C.; van Loon, J. D.; Verboom, W.; Harkema, S.; Casnati, A.; Ungaro, R.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2385.
9. Shinkai, S.; Iwamoto, K.; Araki, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1263.
10. Van Loon, J. D.; Groenen, L. C.; Wilmenga, S. S.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2378.
11. Goldmann H.; Vogt, W.; Paulus, E.; Böhmer, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6811.
12. Dijkstra, P. J.; Brunink, J. A. J.; Bugge, K.-E.; Reinhoudt, D. N.; Harkema, S.; Ungaro, R.; Ugozzoli, F.; Ghidini, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7567.

13. Ghidini, E.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Harkema, S.; El-Fadl, A. A.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6979.
14. Ungaro, R.; Casnati, A.; Ugozzoli, F.; Pochini, A.; Dozol, J. F.; Hill, C.; Roquette, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1506.
15. Kim, J. S.; Suh, I. H.; Kim, J. K.; Cho, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2307.
16. Kim, J. S.; Lee, W. K.; Suh, I.-H.; Kim, J.-G.; Yoon, J.; Lee, J. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7215.
17. Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 486.
18. Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *213*, 79.
19. Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *199*, 181.
20. Snowden, T. S.; Anslyn, E. V. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 740.
21. Antonisse, M. M. G.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Commun.* **1998**, 443.
22. Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 71.
23. Schmidtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609.
24. Simmons, H. E.; Park, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2428.
25. Graf, E.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6403.
26. Lehn, J.-M.; Sonveaux, E.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4914.
27. Dietrich, B.; Guilhem, J.; Lehn, J.-M.; Pascard, C.; Sonveaux, E. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 91.
28. Scheerder, J.; van Duynhoven, J. P. M.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1090.
29. Redman, J. E.; Beer, P. D.; Dent, S. W.; Drew, M. G. B. *Chem. Commun.* **1998**, 231.
30. Beer, P. D.; Hopkins, P. K.; McKinney, J. D. *Chem. Commun.* **1999**, 1253.
31. Cooper, J. B.; Drew, M. G. B.; Beer, P. D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2721.
32. van Loon, J.-D.; Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5125.
33. Vreekamp, R. H.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4282.
34. Corazza, F.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Guastini, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 640.
35. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1988; p 68.
36. Seangpraserkij, R.; Asfari, Z.; Arnaud, F.; Weiss, J.; Vicens, J. *J. Incl. Phenom.* **1992**, *14*, 141.

37. Navakun, K.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. *J. Incl. Phenom.* **2000**, *38*, 113.
38. SAINT: Data Integration Software, Version 4.0; Bruker AXS, Inc.: Madison, U.S.A., 1997.
39. Sheldrick, G. M. SADABS: Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1996.
40. Sheldrick, G. M. SHELXL97; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.
41. Hynes, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311.
42. Seangprasertkij, R.; Asfari, Z.; Arnaud, F.; Vicens, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1741.
43. Rojsajakul, T.; Veravong, S.; Tumchareem, G.; Seangprasertkij-Magee, R.; Tuntulani, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4669.
44. Arnaud-Neu, F.; Barrett, G.; Harris, S. J.; Owens, M.; McKervey, M. A.; Schwing-Weill, M.-J.; Schwinte, P. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2644.
45. Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 1195.
46. Clarke, H. T.; Taylor, E. R. *Org. Synth.* **1943**, *22*, 135.
47. Pothsree, T.; Seangprasertkij-Magee, R.; Tuntulani, T. *J. Incl. Phenom.* **1997**, *29*, 99.
48. Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209.
49. Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221.
50. Sukwattanasinitt, M.; Rojanathanes, R.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. accepted for publication in *ScienceAsia*.
51. Zhong, Z.; Ikeda, A.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11906.
52. Oueslati, I.; Abidi, R.; Amri, H.; Thuéry, P.; Nierlich, M.; Asfari, Z.; Vicens J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1685.
53. Schmitt, P.; Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Sheen, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1840.
54. Seangprasertkij, R.; Asfari, Z.; Vicens, J. *J. Incl. Phenom.* **1994**, *17*, 111.
55. $k_c \approx 2.22 \Delta V$ เมื่อ k_c และ ΔV เป็นอัตราเร็วของ conformational interconversion และความกว้างของสัญญาณ (line width) ที่ coalescent temperature ตามลำดับ ดู Breitmaier, E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry. A practical guide* John Wiley & Sons, New York; 1993, pp. 62-64.
56. Pappalardo, S.; Giunta, L.; Foti, M.; Ferguson, G.; Gallagher, J. F.; Kaitner, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2611.
57. Pappalardo, S.; Ferguson, G.; Neri, P.; Rocco, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4576.

3. ผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ

ได้ตีพิมพ์ผลงานของงานวิจัยในวารสารระดับนานาชาติไปแล้วจำนวน 3 เรื่องดังนี้

1. Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V.; Tantikunwathana, N.; Ngampaiboonsombut, O.; Seangprasertkij-Magee, R.; Asfari, Z.; Vicens, J. "Synthesis of the Tripodal-Amine Capped Benzo Crown *p*-tert-Butylcalix[4]arene and Its Host-Guest Chemistry" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3985.
2. Veravong, S.; Ruangpornvisuti, V.; Piposananakaton, B.; Sukwattanasinitt, M.; Tuntulani, T. "Synthesis of Tetraalkylated Calix[4]arenes and Studies of Their Conformational Behaviors" *ScienceAsia* **2000**, *26*, 163.
3. Tuntulani, T.; Tumcharern, G.; Ruangpornvisuti, V. "Recognition Studies of a Pyridine-Pendant Calix[4]arene with Neutral Molecules: Effects of Non-Covalent Interactions on Supramolecular Structures and Stabilities" *J. Incl. Phenom.* **2001**, *39*, 47.

และกำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์และกำลังจะส่งตีพิมพ์อีก 2 เรื่องได้แก่

4. Tuntulani, T.; Poompradub, S.; Thavornyutikarn, P.; Jai boon, N.; Ruangpornvisuti, V.; Chaichit, N.; Asfari, Z.; Vicens, J. "Aza Crown Ether Calix[4]arenes Containing Cation and Anion Binding Sites: Effects of Metal Ions towards Anion Binding Ability" submitted for publication in *Tetrahedron Lett.*
5. Tuntulani, T.; Poompradub, S.; Thavornyutikarn, P.; Jai boon, N.; Ruangpornvisuti, V.; Chaichit, N.; Asfari, Z.; Vicens, J. "Design and Synthesis of Tripodal Aza Crown Ether Calix [4]arenes: Anion Binding Studies and Role of Counteranions towards Anion Binding Ability" in preparation for submitting in *Tetrahedron* or *J. Incl. Phenom.*

หมายเหตุ: สำเนาของ paper ได้แสดงไว้ในภาคผนวก

4. ผลงานในรูปอื่น ๆ

นอกจากผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการแล้ว โครงการวิจัยนี้ยังได้ผลิตมหาบัณฑิตตั้งหัวข้อวิทยานิพนธ์ต่อไปนี้

- "ความเป็นเบสของสารประกอบคาลิก[4]ซารีนและเสถียรภาพของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนโลหะในเมทานอล" โดย นายเอกพงษ์ สุวัฒนมาลา
- "การสังเคราะห์สารประกอบ 25,27-(เอ็น,เอ็น-ได-((2-เอทอกซี)เบนซิล)โพรพิลีนไดเอมีน)-26,28-ไดเมทอกซี-พารา-เทอร์เชียรี-บิวทิลคาลิก[4]ซารีนไดไฮโดรคลอไรด์และการทดสอบความเป็นเบสและการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะทรานซิชันไอออนบางชนิด" โดย นางสาวสุตารัตน์ วีระวงศ์

- “อันตรกิริยาระหว่างอนุพันธ์ของสารประกอบคาติก[4]ซารีนกับแอนไอออนและโมเลกุลอินทรีย์”
โดย นางสาวกมลวรรณ ชรรณเจริญ
- “การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของแอนไอออนกับทริปโตลแอมโมเนียมแคปคาติก[4]ซารีน”
โดย นางสาวศิริลักษณ์ พุ่มประดับ

ภาคผนวก ก
ผลงานตีพิมพ์ที่ได้จากโครงการนี้



Synthesis of the Tripodal-Amine Capped Benzo Crown *p*-*tert*-Butylcalix[4]arene and Its Host-Guest Chemistry

Thawatchai Tuntulani*, Vithaya Ruangpornvisuti, Nonglak Tantikunwatthana,
Onanong Ngampaiboonsombut and Ratana Seangprasertkij-Magee

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Zouhair Asfari and Jacques Vicens

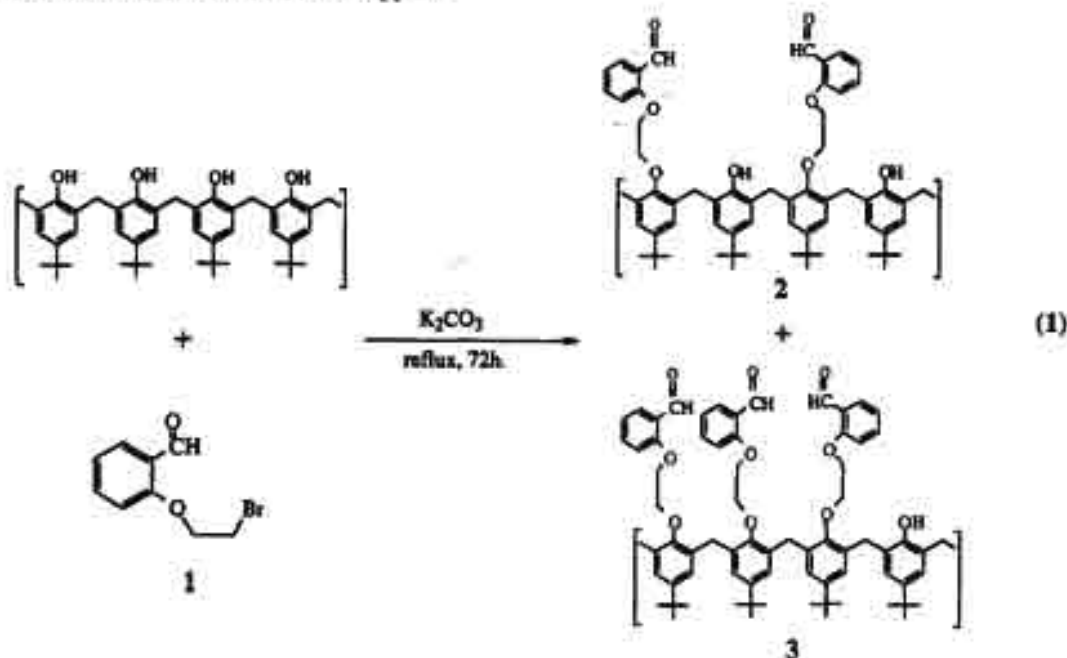
E.C.P.M., Laboratoire de Chimie des Interactions Moléculaires Spécifiques, associé au C.N.R.S.
1 rue Blaise Pascal, F-67008, Strasbourg, France

Abstract: The tripodal-amine capped benzo crown *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (**6**) was synthesised. The basicity of the nitrogen donors in **6** based on the protonation constants was measured by potentiometric titration. The complexation studies of **6** with Zn(II) ions were also carried out by ¹H NMR spectroscopy.
© 1997 Elsevier Science Ltd.

One of the most important types of macrocyclic compounds that plays a very important role in host-guest chemistry is the cage molecules such as cryptands.¹ They possess three dimensional structures which enhance the ability to encapsulate metal ions and anions.²⁻⁴ *p*-*tert*-Butylcalix[4]arene has been shown to be an important starting building block for host-guest chemistry because it can be chemically modified at the phenolic oxygens (lower rim) and at the para-positions (upper rim). The chemical modifications associated with the conformational properties lead to a large variety of fascinating receptors.⁵⁻⁷ It is of interest to combine the calix[4]arene framework with the cage constructing unit such as tris(2-amino)ethylamine, tren, to synthesise a compound that has great potential to bind metal ions and anions. We report herein the preparation of the tripodal-amine capped benzo crown *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (**6**). To our knowledge, this is the first tren capped benzo crown *p*-*tert*-butylcalix[4]arene that has been synthesised. The compound **6** is a heterotopic receptor containing both the N₄ cage and the crown ether like units. It can, therefore, possibly exhibit appealing host-guest chemistry with metal ions and anions. The preliminary complexation studies of **6** with Zn(II) salts are also described.

The compound **6** can be prepared from the substitution reaction of calix[4]arene with 2.7 equiv. of 2[(1-formyl-2-phenyl)oxy]ethylbromide,⁸ **1**, in the presence of K₂CO₃ in acetonitrile. The reaction under the condition shown in eq. 1 yielded dialdehyde calix[4]arene, **2** (50%) and trialdehyde calix[4]arene, **3** (6%). The compounds **2** and **3** were separated by silica gel chromatography using CH₂Cl₂ as an eluent. The compound **3** was characterised by spectroscopy and elemental analysis.⁹ ¹H NMR spectrum of **2** shows (C=O)-H signals at 9.75 and 10.41 ppm in 1:2 integral ratio. Interestingly, signals in the methyl region corresponding to methyl protons on *tert*-butyl groups exhibit complicated patterns suggesting that the calix[4]arene framework is not rigid in the solution. Condensation reaction of **3** with 1.1 equiv. of tris(2-amino)ethylamine in acetonitrile precipitated an imine or Schiff base product, **4** (46%) which was characterised by spectroscopy.¹⁰ The signals due to (C=O)-H protons disappear, and the signals due to RN=CH protons display at 8.82 and 8.92 ppm in the

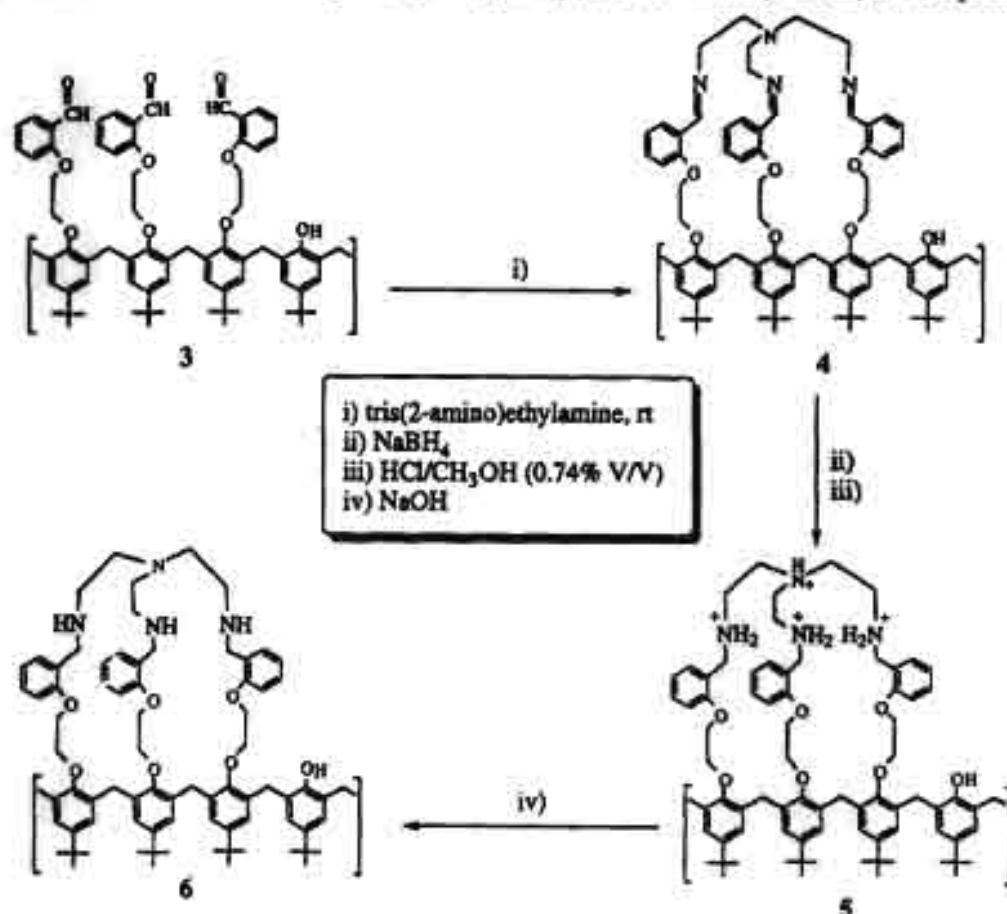
^1H NMR spectrum of **4**. The methyl proton signals exhibits only three singlet lines at 1.35, 1.22 and 0.73 ppm in 1:1:2 ratio, respectively indicating that the molecule possesses the cone conformation. It also implies that the structure of **4** is more rigid than that of **3** when capped with the tren unit. Hydrogenation of **4** by 20 equiv. of NaBH_4 and subsequently acidifying with $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ (0.74% v/v) yielded an ammonium derivative, **5** (86%) which shows very broad signals in ^1H NMR spectrum due to the effect of positive charges. There are signals due to $\text{R-NH}_3^+-\text{R}$ and R_3NH^+ appear at 8.55, 9.55 and 10.02 ppm; however, the integral ratio cannot be estimated. Due to the mechanism of FAB MS, the mass spectrum of **5** shows a strong signal at m/z 1191.7 corresponding to molecular weight of the neutralised species **6**. Nevertheless, elemental analysis suggests the existence of **5**.¹¹ Neutralisation of **5** with NaOH in methanol provided the neutral tripodal-amine capped benzo crown calix[4]arene, **6** (46%). ^1H NMR spectrum (400 MHz) of **6** suggests a rigid cone conformation of the calix[4]arene unit observed from 3 singlet signals due to *t*-butyl protons at 0.86, 1.39 and 1.41 ppm and 4 doublet signals ($J = 13$ Hz) due to the bridging methylene protons on the calix[4]arene unit identified by a COSY experiment at 3.23, 3.37, 4.45 and 4.85 ppm.¹²



The ligand **6** possesses both nitrogen donors and oxygen donors. It can possibly accommodate metal ions and anions in the cavity of amine nitrogen donors or phenolic oxygen donors. We have examined the basicity of the nitrogen donors by determining protonation constants of **6** in 0.01 M methanolic solution of tetramethylammonium chloride at 25 °C with potentiometric titration. The titrations were carried out four times at the pH range of 2.968–12.030. The first, second, third and fourth protonation constants of **6** obtained from computer evaluation of the potentiometric titration data are $\log K_1 = 11.80 \pm 0.05$, $\log K_2 = 10.88 \pm 0.09$, $\log K_3 = 7.75 \pm 0.10$ and $\log K_4 = 4.97 \pm 0.12$, respectively.¹³ The first two values are higher than the protonation constants of tren and bis-tren reported by Martell and Lehn by approximately an order of magnitude.¹⁴

The ligand **6** shows selectivity towards metal ions and anions. Complexation of Zn(II) ions with the ligand **6** can be studied by ^1H NMR titration experiments.¹⁵ The possible structures of $\text{Zn(II)}-\mathbf{6}$ complexes, deduced from the NMR data and the previous studies on similar calix[4]arene derivatives, are illustrated in Scheme 2.^{16,17} Although the signals due to the $\text{RNCH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ are broad when **6** forms complex with Zn(II)

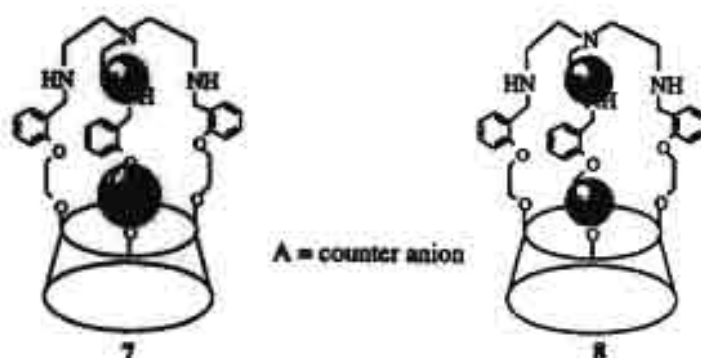
ions, we can observe the displacement of signals due to $\text{Ar-}t\text{-C(CH}_3)_3$ (a) and $t\text{-C(CH}_3)_3\text{Ar-H}$ (b) on the calix[4]arene framework. In the ZnBr_2 case, signals (a) and (b) shift downfield (2-10 Hz) with respect to the free



Scheme 1. Preparation method for the compound 6.

ligand 6 upon increasing mole ratio of ZnBr_2 . The plot between mole ratio of ZnBr_2 :6 and the magnitude of displacement reveals a 1:1 complex formation. One Zn(II) ion may reside in the cavity of the amine nitrogen donors while one of Br^- ions may be induced into the cavity of phenolic oxygen, Scheme 2 (7). The calix[4]arene framework must adjust the cavity to enclathrate a Br^- ion. This results in the displacement of protons (a) and (b). Curve fitting by iteration technique has been applied to calculate the stability constant for ZnBr_2 -6: $\log K = 2.58$.¹⁶ In addition, we have isolated the ZnBr_2 -6 complex and characterised it by elemental analysis: anal. calcd. (found) for $\text{C}_{77}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{O}_7\text{ZnBr}_2$: C, 65.28 (65.44); H, 6.97 (6.60); N, 3.95 (3.68).¹⁶ The result thus agrees with the proposed 1:1 structure. ^1H NMR titration of 6 with $\text{Zn(NO}_3)_2$ also gives the displacement of protons (a) and (b); however, the displacement does not proceed in the same direction. In addition, we observe that the methyl protons signals of *tert*-butyl groups are very complicated suggesting the existence of more than one species in the NMR solution.¹⁹ Another possible species is the 2:1 complex in which two Zn(II) ions reside in 6; one Zn(II) ion must reside in the amine nitrogen cavity while the other is in the phenolic oxygen cavity, Scheme 2 (8).¹⁷

This preliminary study, therefore, indicates the selectivity of the ligand 6 towards a metal and anions. Further studies of the complexation of 6 with other zinc salts by NMR spectroscopy are currently under investigation. Future work will also be focused on elucidation of the structures of Zn(II) -6 complexes by X-ray crystallography.



Scheme 2. Possible structures of Zn(II)-6 complexes.

Acknowledgements

We thank Prof. Yodhathai Thebtarunonth for the permission to access 400 MHz NMR spectrometer at the National Center for Genetic Engineering and Biotechnology. The Thailand Research Fund is also gratefully acknowledged for financial support.

References and Notes

1. Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, 1995, pp 271.
2. Lehn, J.-M. *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 49.
3. Dietrich, B.; Guilhem, J.; Lehn, J.-M.; Pascard, C.; Sonveaux, E. *Helvetica Chimica Acta* 1984, 67, 91.
4. Lehn, J.-M. *Pure & Applied Chem.* 1980, 52, 2441.
5. Lhotak, P.; Shinkai, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 1995, 53, 41.
6. Bohmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 713.
7. Pochini, A.; Ungaro, R. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; F. Vogtle, Ed.; Pergamon Press: 1996; Vol. 2; pp 103.
8. Seangprasertkij, R.; Asfari, Z.; Arnaud, F.; Vicens, J. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1741.
9. Anal. Calcd. for 3 ($C_{71}H_{80}O_{10}$): C, 77.99; H, 7.37. Found: C, 78.11; H, 7.17. 1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 200 MHz): 0.8–1.5 (36H, m, $-ArC(CH_3)_3$); 3.25 and 4.22 (4H each, m, $ArCH_2H_BAr$); 4.16, 4.42 and 4.92 (12H, m, $-OCH_2CH_2O-$); 5.20 (1H, s, $ArOH$); 6.32–7.85 (20H, m, aromatic protons); 9.75 and 10.41 (1H and 2H, s each, $-Ar(C=O)H$). FAB MS (m/z): 1092.5.
10. Anal. Calcd. for 4 (H_2O) ($C_{77}H_{94}N_4O_9$): C, 76.84; H, 7.87; N, 4.65. Found: C, 76.70; H, 7.61; N, 4.24. 1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 200 MHz): 0.73, 1.22 and 1.35 (18H, 9H, 9H, s each, $ROArC(CH_3)_3$ and $HOArC(CH_3)_3$); 3.32, 3.53, 4.32 and 4.35 (2H each, d ($J = 13$ Hz), $ArCH_2H_BAr$); 2.85 (12H, b, m, $-NCH_2CH_2N-$); 4.03, 4.50 and 5.15 (12H, m, $-OCH_2CH_2O-$); 5.30 (1H, s, $ArOH$); 6.42–7.90 (20H, m, aromatic protons); 8.82 and 8.92 (1H and 2H, s each, $-CH=N-$). FAB MS (m/z): 1185.7.
11. Anal. Calcd. for 5 ($4H_2O$) ($C_{77}H_{110}N_4Cl_4O_{11}$): C, 65.69; H, 8.44; N, 3.78. Found: C, 65.61; H, 7.87; N, 3.97. FAB MS (m/z): 1191.7.
12. Anal. Calcd. for 6 ($C_{77}H_{98}N_4O_7$): C, 77.61; H, 8.29; N, 4.70. Found: C, 77.57; H, 7.85; N, 4.32. 1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 0.86, 1.39 and 1.41 (18H, 9H, 9H, s each, $ROArC(CH_3)_3$ and $HOArC(CH_3)_3$); 1.99–2.66 (12H, b, m, $RNCH_2CH_2NR$); 3.23, 3.37, 4.45 and 4.85 (2H each, d ($J = 13$ Hz), $ArCH_2H_BAr$); 3.75 and 4.18 (4H and 2H, d ($J = 14$ Hz), $ArCH_2NR$); 3.86, 4.03, 4.32 and 4.98 (12H, m, $-OCH_2CH_2O-$); 5.20 (1H, s, $ArOH$); 6.25, 6.93, 7.15 and 7.47 (12H, m, $-ArHOCH_2-$); 6.56 and 7.20 (4H, each, s, $-C(CH_3)_3ArHCH_2-$). FAB MS (m/z): 1191.7.
13. The protonation constants of 6 were estimated by the Superquad computer program: Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1985, 1195. The deprotonation constant of methanol at 25 °C was calculated to be $\log K = -16.7$.
14. Motekaitis, R. J.; Martell, A. E.; Lehn, J.-M.; Watanabe, E.-I. *Inorg. Chem.* 1982, 21, 4253.
15. Typically, the ligand 6 (0.036 g, 0.030 mmol) was dissolved in $CDCl_3$ (2.40 mL) and placed into 6 NMR tubes (0.40 mL each). Zinc salts (0.053 mmol) in CD_3OD (1 mL) were then added to the ligand solution in each tube by varying the ratio of Zn(II):6 from 0.5:1 to 3:1.
16. Potharee, T.; Seangprasertkij-Magee, R.; Tunnalai, T. *J. Incl. Phenom.* 1997 in press.
17. Seangprasertkij, R.; Asfari, Z.; Vicens, J. *J. Incl. Phenom.* 1994, 17, 111.
18. A methanolic solution (5 mL) of $ZnBr_2$ (0.020 g, 0.088 mmol) was added into a stirred CH_2Cl_2 solution (5 mL) of 6 (0.100 g, 0.084 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 48 h. White solids precipitated from the reaction. The solvent volume was subsequently reduced, and white solids were separated by filtration and washed with diethylether. (0.061 g, 51%).
19. The proton signals due to *tert*-butyl groups appear at 0.53, 0.60, 0.65, 0.67, 1.03, 1.13, 1.17 and 1.19 ppm.

(Received in UK 26 March 1997; accepted 18 April 1997)

Synthesis of Tetraalkylated Calix(4)arenes and Studies of Their Conformational Behaviors

Sudarath Veravong, Vithaya Ruangpornvisuti, Bongkot Piposananakaton,
Mongkol Sukwattanasinitt and Thawatchai Tuntulani*

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

* Corresponding author.

Received 22 Feb 2000

Accepted 9 May 2000

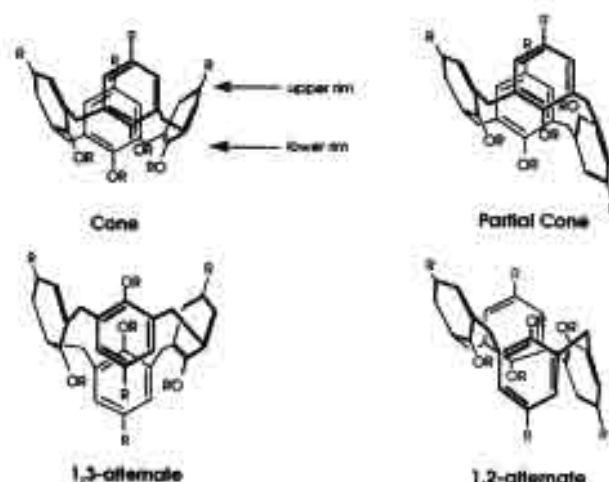
ABSTRACT Three new tetraalkylated calix[4]arenes, 25,27-[*N,N'*-di-((2-ethoxy)benzyl)propylene diamine]-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene dihydrochloride, 7, 25,27-[di(2-ethoxy)nitrobenzene]-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene, 10, and 25,27-[di(2-ethoxy)azobenzene]-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene, 11, have been synthesized. These compounds underwent the conformational interconversion of the calix[4]arene unit which could be studied by variable temperature ^1H NMR experiments. Rates of conformational interconversion of 7 were determined to be 111.0 s^{-1} and 94.6 s^{-1} in $\text{DMSO}-d_6$ at 50°C and CD_3OD at 27°C , respectively. In CDCl_3 at -30°C , compound 10 was found to exist in both cone and partial cone conformations with the ratio of 43:57. Cyclization of 10 by reductive coupling to 11 confined the calix[4]arene unit in cone conformation. The compound 11 in CDCl_3 then underwent conformational interconversion upon isomerization of the azobenzene unit leading to mixed conformations of calix[4]arene.

KEYWORDS: calixarene, conformation, interconversion, isomerization, azobenzene.

INTRODUCTION

Calix[4]arene is a versatile supramolecular building block.¹⁻³ The molecule possesses a well preorganized cavity for accommodating guests such as metal ions. Both lower rim and upper rim of the calix[4]arene unit, in particular, can be modified to have useful moieties for complexing cations, anions and organic molecules. Besides these attractive properties, calix[4]arene also has an interesting conformational interconversion which occurred by rotation of the aryl rings through the methylene bridges. The possible conformations of calix[4]arene are cone, partial cone, 1,2-alternate and 1,3-alternate (Scheme 1). The cone conformation is the most favored among these 4 conformations due to the very strong intramolecular hydrogen bonding between the 4 OH groups at the lower rim of the calix.

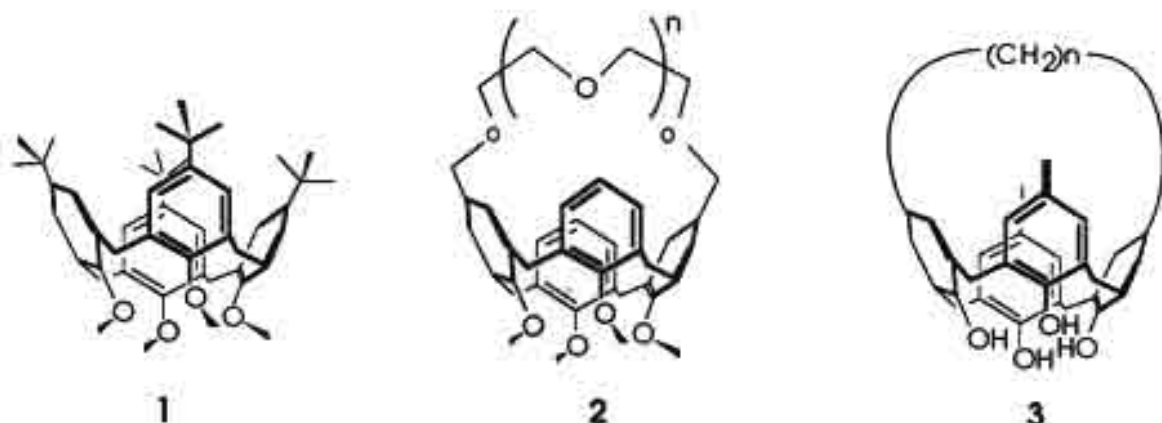
Conformational analysis of tetramethylated calix[4]arene, 1, is one of the most interesting aspects of these supramolecular building blocks. All possible conformations of compound 1 are found by theoretical calculations and NMR studies.⁴⁻⁷ Shinkai and coworkers reported that upon increasing solvent polarity the concentration of the cone conformation of the calix[4]arene unit in 1 increased.⁸ Later Reinhoudt and coworkers have reported the mechanism of conformational interconversion of a series of calix[4]arene derivatives, 2, containing 4



Scheme 1. Possible conformations of calix[4]arene.

methoxy groups at the lower rim and a bridging group at the upper rim.⁹ They found that the conformation of these compounds are confined to cone and partial cone and the movement of the aryl rings depends on the lengths of the bridging groups. Böhrer and colleagues demonstrated that the calix[4]arene unit in a calix[4]arene derivative, 3, tended to be in 1,3-alternate conformation for a shorter bridging chain.¹⁰

Our group has been working on the synthesis and complexation studies of di- and trisubstituted calix[4]arenes by ^1H NMR analysis for a number of years.¹¹⁻¹³ Understanding of the conformational



interconversion of the calix[4]arene conformation is thus an important subject to pursue for better knowledge to control the complexation ability of this superb supramolecular building block. This article describes the synthesis and characterization of 25,27-*N,N'*-di((ethoxy)benzyl)propylenediamine-26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene dihydrochloride, 7, 25,27-[di(2-ethoxy)nitrobenzene]-26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, 10, and 25,27-[di(2-ethoxy)azobenzene]-26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, 11. Both 7 and 11 contain two methoxy groups and bridging groups with different lengths and rigidity at the lower rim. We have studied effects of solvents and bridging groups towards the conformational interconversion of the calix[4]arene unit in these compounds.

EXPERIMENTAL SECTION

Materials

All materials were standard analytical grade, purchased from Fluka, JT Baker or Merck, and used without further purification. Commercial grade solvents such as acetone, dichloromethane and methanol were distilled and stored over 4 Å molecular sieves. Acetonitrile was dried according to the standard techniques.¹⁴ Chromatographic separations were performed on silica gel columns (kieselgel 60, 0.063–0.200 mm, Merck). Thin layer chromatography (TLC) was carried out using silica gel plates (kieselgel 60 F₂₅₄, 1 mm, Merck). 25,27-Di-(2-ethoxy)benzaldehyde-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, 4,¹⁵ and 26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, 9,⁶ were prepared according to methods described in the literature. Unless otherwise noted, all reactions were carried out under nitrogen.

Analytical Instruments

Elemental analyses were carried out on a Perkin

Elmer CHON/S analyser (PE2400 series II). Melting points were taken on an Electrothermal 9100 apparatus. UV-visible spectra were recorded on a Spectronic 3000 array spectrophotometer. The ¹H-NMR spectra were recorded either on a Bruker ACF 200 MHz or a Bruker AM 400 MHz nuclear magnetic resonance spectrometer. Variable temperature NMR experiments were carried out on a JEOL 500 MHz NMR spectrometer at the Scientific and Technological Research Equipment Center of Chulalongkorn University. Temperatures employed are 120, 100, 50, 27, 0, -15, -25, -35 and -40°C depending on the solvents. In most cases, samples were dissolved in deuterated chloroform and chemical shifts were recorded using a residual chloroform signal as internal reference.

Preparation of 25,27-di-((2-ethoxy)benzaldehyde)-26,28-dimethoxy-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, 5. Compound 4 (1.12 g, 1.19 mmol), BaO (0.19 g, 1.21 mmol) and dry THF (80 mL) were placed in a 250 mL two-necked round bottom flask and stirred for 1.5 hours. Then, *t*-BuOK (0.41 g, 3.63 mmol) and CH₃I (0.39 mL, 6.24 mmol) were added to the mixture. The reaction was heated at reflux for 1 hour. After the reaction was cooled to room temperature, THF was evaporated by reduced pressure to dryness. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with 1 M HCl. The organic layer was subsequently separated, dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on a silica gel column using 10% EtOAc in hexane as eluant to separate a crude product of 5 which was further purified by column chromatography using 1% CH₃OH in CH₂Cl₂ as eluent (0.33 g, 28%).

δ_H (200 MHz; CDCl₃) 0.79 and 1.04 (9H each, br s, CH₃OAr-*t*-C₄H₉), 1.27 (18H, br s, ROAr-*t*-C₄H₉), 3.14 (4H, br s, ArCH₂Ar), 3.82 (6H, s, OCH₃), 4.03–4.50 (12H, m, OCH₂CH₂O- and ArCH₂Ar), 6.50 (4H,

br s, CH_3OArH), 6.98-7.05 (8H, m, aromatic and ROArH), 7.52 (2H, t, J 8.3, aromatic), 7.82 (2H, d, J 7.7, aromatic), 10.44 (2H, br s, CHO); Anal. Calc. for $\text{C}_{54}\text{H}_{76}\text{O}_8$: C, 78.98; H, 7.87. Found C, 78.97; H, 7.77.

Preparation of 25,27-[N,N' -di-((2-ethoxybenzyl)propylenedilimine)-26,28-dimethoxy- p -tert-butylcalix[4]arene, 6. Into a stirred solution of compound 5 (0.56 g, 0.58 mmol) in CH_3CN (60 mL) was added dropwise a solution (CH_3OH , 12 mL) of 1,3-diaminopropane (0.08 mL, 0.96 mmol). The reaction was heated at reflux for 24 hours. White solid of 6 precipitated after the reaction mixture was cooled to room temperature. It was isolated by filtration, washed with cold CH_3OH and dried (0.32 g, 55%).

δ_{H} (200 MHz; CDCl_3) 0.79 and 1.03 (9H each, br s, $\text{CH}_3\text{OAr-t-C}_4\text{H}_9$), 1.27 and 1.32 (9H each, br s, $\text{ROAr-t-C}_4\text{H}_9$), 1.52-1.70 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.85-2.05 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.80-3.32 (8H, m, NCH_2CH_2 and ArCH_2Ar), 3.32-3.61 (3H, br m, OCH_3), 3.74 (3H, br s, OCH_3), 3.90-4.50 (12H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - and ArCH_2Ar), 6.43 and 6.50 (4H, br s, CH_3OArH), 6.70-7.10 (8H, m, aromatic and ROArH), 7.27-7.32 (2H, m, aromatic), 7.90 (2H, d, J 7.2, aromatic), 8.65 (2H, br s, HC=N); Anal. Calc. for $\text{C}_{65}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 79.57; H, 8.17; N, 2.77. Found C, 79.49; H, 8.03; N, 2.62.

Preparation of 25,27-[N,N' -di-((2-ethoxybenzyl)propylenedilimine)-26,28-dimethoxy- p -tert-butylcalix[4]arene dihydrochloride, 7. Compound 6 (0.47 g, 0.46 mmol) was stirred with suspended NaBH_4 (0.48 g, 12.64 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) for 2 days. Excess NaBH_4 was then destroyed by adding a copious amount of water. The organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated to dryness to give a white residue. The residue was added 2% HCl in CH_3OH until pH of the solution became 1. Upon removal of CH_3OH , white solid of 7 precipitated (0.39 g, 77%).

δ_{H} (500 MHz at 100 °C; $\text{DMSO}-d_6$) 0.95 (18H, s, $\text{CH}_3\text{OAr-t-C}_4\text{H}_9$), 1.30 (18H, br s, $\text{ROAr-t-C}_4\text{H}_9$), 2.03 (2H, br m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.84 (4H, br m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.28 (4H, br m, ArCH_2Ar), 3.54 (4H, br s, ArCH_2N), 4.11 (6H, br s, OCH_3), 4.16-4.18 (8H, br m, ArCH_2Ar and $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.38 (4H, br m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.65 (4H, br s, CH_3OArH), 7.02 (2H, t, J 8.3, aromatic), 7.12 (2H, d, J 7.2, aromatic), 7.16 (4H, s, ROArH), 7.38 (2H, t, J 8.3, aromatic), 7.59 (2H, d, J 7.2, aromatic); MALDI-TOF MS for $[\text{M}]^+$; 1014.2 m/z .

Preparation of 2-(2'-bromoethoxy)nitrobenzene, 8. In a 500 mL two-necked flask equipped with a

magnetic bar and a reflux condenser, o -nitrophenol (4.45 g, 32.0 mmol), 1,2-dibromoethane (60.11 g, 320.0 mmol) and K_2CO_3 (8.85 g, 64.0 mmol) were mixed in CH_3CN (150 mL). The mixture was refluxed for 24 hours and then allowed to cool to room temperature. The solid was separated by filtration and washed with CH_2Cl_2 . The combined solution was then evaporated to dryness to obtain a yellow residue. Methanol was subsequently added to dissolve this residue, and the solution was chilled in an ice bath to precipitate white solid identified as dinitrophenoxy ethylene. The white precipitate was filtered and washed with cold methanol (0.55 g, 7%). The supernatant was evaporated to dryness. The residue was then dissolved in diethyl ether. The desired product, 8, crystallized as a bright yellow solid by adding hexane (5.80 g, 74%).

Melting point: 164-165 °C; δ_{H} (200 MHz; CDCl_3) 3.65 (2 H, t, J 6.0, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 4.40 (2 H, t, J 6.0, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 7.02-7.10 (2 H, m, aromatic), 7.52 (1 H, t, J 8.0, aromatic), 7.81 (1 H, d, J 8.0, aromatic); Anal. Calc. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_3$: C, 39.05; H, 3.28; N, 5.69. Found C, 39.07; H, 3.21; N, 5.65.

Preparation of 25,27-[di(2-ethoxy)nitrobenzene]-26,28-dimethoxy- p -tert-butylcalix[4]arene, 10. In a 250 mL two-necked flask equipped with a magnetic bar and a condenser, 9 (1.37 g, 2.03 mmol), K_2CO_3 (1.12 g, 8.11 mmol), KOH (3-5 pellets) were mixed in CH_3CN (50 mL). After stirring at 35-40 °C for 4 hours, 8 (1.00 g, 4.06 mmol) in CH_3CN (40 mL) was then slowly added. The mixture was refluxed for 48 hours and allowed to cool to room temperature. The mixture was filtered and the solid residue was washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was combined and the solvent was removed to give a brown viscous residue. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with saturated NH_4Cl solution and extracted with H_2O (2 x 20 mL). The organic phase was subsequently separated and dried over anhydrous Na_2SO_4 . After separation of Na_2SO_4 , the solvent was removed to give a dark brown residue. The residue was redissolved in a minimum amount of CH_2Cl_2 and chromatographed on a silica gel column with 10% ethyl acetate in hexane as eluent. The desired product, 10, was crystallized in methanol to give orange needles (0.41 g, 20%).

Melting point: 189-191 °C; δ_{H} (200 MHz; CDCl_3) 0.84 and 1.05 (9 H each, br s, $\text{CH}_3\text{OAr-t-Bu}$), 1.28 (18 H each, br s, ROAr-t-Bu), 3.00-3.40 (4 H, br, ArCH_2Ar), 3.47 (6 H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.60-4.60 (12 H, br, ArCH_2Ar and $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6.40-6.69 (4 H, br, CH_3OArH), 6.92-7.30 (8 H, br, nitrobenzene and ROArH), 7.51 (2 H, t, J 7.0, nitrobenzene), 7.81 (2 H, d, J 8.0,

nitrobenzene); Anal. Calc. for $C_{68}H_{74}N_2O_{10}$: C, 73.93; H, 7.40; N, 2.78. Found C, 73.92; H, 7.46; N, 2.76.

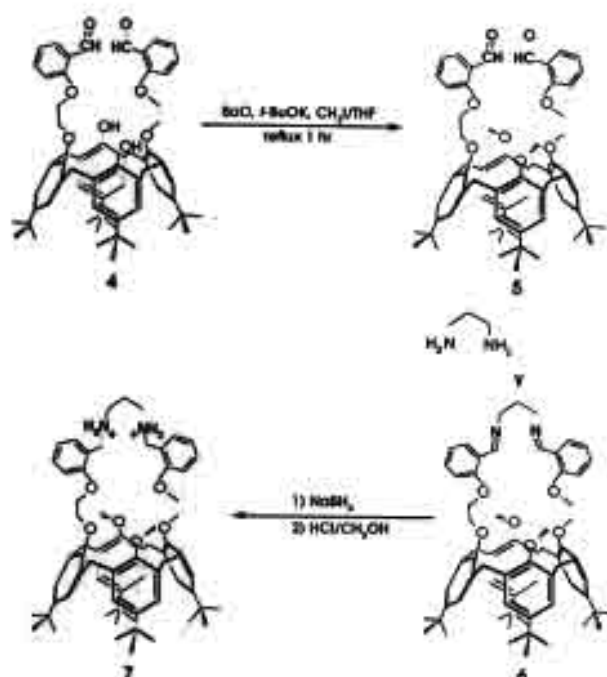
Preparation of 25,27-[di(2-ethoxy)azobenzene]-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene, 11. Compound 10 (0.51 g, 0.50 mmol) in isopropanol (10.0 mL), NaOH (0.20 g, 5.00 mmol) in H_2O (2 mL) and zinc (0.13 g, 2.00 mol) were placed in a 50 mL round-bottom flask. The mixture was refluxed for 2 days and allowed to cool to room temperature. The mixture was filtered and the residue was washed with CH_2Cl_2 . The combined filtrate was evaporated to obtain an orange residue. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with NH_4Cl and extracted with H_2O (2 x 20 mL). The organic phase was separated and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The product was then filtered and purified by silica gel column with 5% ethyl acetate in hexane as eluent. It was crystallized in methanol and ethyl acetate to give orange crystals (0.06 g, 12 %).

Melting point: 228–230°C; δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 0.82 and 1.28 (18 H each, s, *t*-Bu protons), 3.10 and 4.23 (4 H each, d, J_{AB} 12.0, $ArCH_2Ar$), 3.44 (6 H, s, $-OCH_3$), 4.34 and 4.63 (8 H, m, $-OCH_2CH_2O-$), 6.42 (4 H, s, CH_3OArH), 6.94 (2 H, m, azobenzene), 7.01 (4 H, s, $ROArH$), 7.08 (4 H, m, azobenzene), 7.41 (2 H, m, azobenzene); Anal. Calc. for $C_{68}H_{74}N_2O_8$: C, 78.95; H, 7.91; N, 2.97. Found C, 79.06; H, 7.91; N, 2.97; UV/vis [λ (nm), ϵ ($dm^3 \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)]: 334, 19385; 440, 7714.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis and Characterization

We have synthesized 25,27-*N,N'*-di((ethoxy benzyl) propylenediamine)-26,28-dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene dihydrochloride, 7, according to the procedure shown in Scheme 2. The preparation of 7 started from methylation of 4 with 2 equiv. of CH_3I in the presence of BaO and *t*-BuOK in THF to obtain the methylated product, 5, in 28%. The product 5 was further reacted with propylene diamine (1:1 stoichiometry) in acetonitrile to precipitate a Schiff base, 6, in 55%. The Schiff base was subsequently reduced with $NaBH_4$ in CH_2Cl_2 and then protonated with 2% v/v HCl/CH_3OH to give the desired product 7 in 76%. 1H NMR spectra of 5, 6 and 7 in $CDCl_3$ at

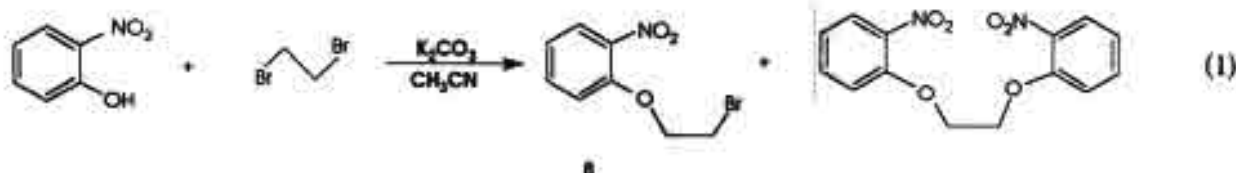


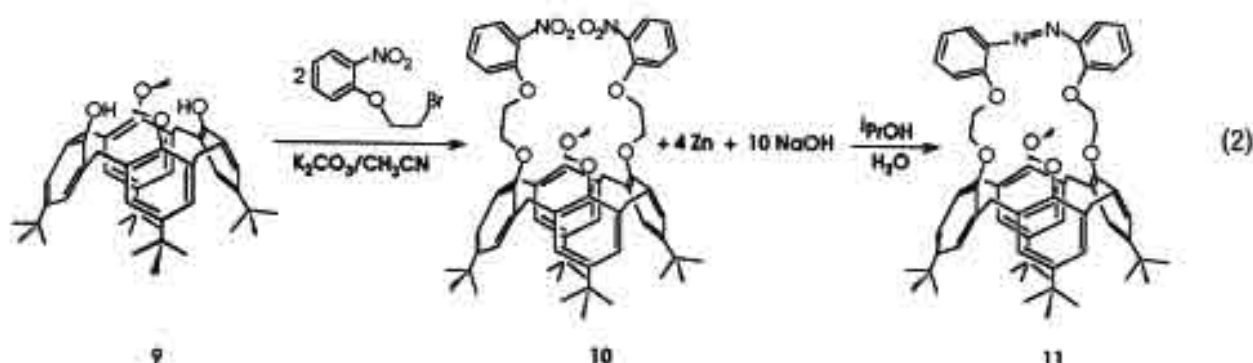
Scheme 2. Synthetic procedure for preparation of 7.

room temperature showed broad signals indicating the conformational interconversion of the calix[4]arene framework due to lack of intramolecular hydrogen bonding. However, elemental analysis results of compounds 5–7 agree with the proposed structures.

We have synthesized other tetrasubstituted calix[4]arenes by attaching two ethoxy nitrobenzene groups into the dimethoxy calix[4]arene (9) framework. Reductive coupling of nitrobenzene groups was then employed to afford the azobenzene crown ether calix[4]arenes. This synthetic procedure started from a nucleophilic substitution reaction between *o*-nitrophenol and excess 1,2-dibromoethane resulting in the isolation of the mono-substituted compound 8 (74%) and disubstituted compound (7%), eq 1. Excess 1,2-dibromoethane was needed in order to produce the monosubstituted product. If the equimolar amount of 1,2-dibromoethane was used, the major product was found to be the disubstituted compound.

Nitrobenzene calix[4]arenes, 10, was synthesized by a nucleophilic substitution reaction between 8 and 9 in the presence of K_2CO_3 . Sugar-like crystals





of 10 was obtained in 20% after separation and purification. Reductive coupling of 10 using zinc metal in propanol/water gave the azobenzene, 11, which was crystallized from hot methanol to give orange crystals (12%), eq 2. ^1H NMR spectra and microanalysis results of 8, 10 and 11 agree well with the proposed structures.

Effects of Solvents and Temperatures towards Conformational Interconversion of 7

Due to the bridge between 2 opposite phenoxy oxygens at the lower rim, the possible conformation of the calix[4]arene framework of 7 are cone, partial cone and 1,3-alternate. We thus studied the conformational behaviors of 7 by ^1H NMR spectroscopy. ^1H -NMR spectra of 7 in CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ and CD_3OD at room temperature were recorded. The ^1H -NMR spectrum in CDCl_3 , an aprotic solvent, showed complicated lines of *t*-butyl signals and broad lines in the aromatic region. In $\text{DMSO}-d_6$ (Figure 1c), there are three broad singlets appear at 0.81, 0.98 and 1.27 ppm due to $\text{CH}_3\text{OAr}-t\text{-C}_4\text{H}_9$ and $\text{ROAr}-t\text{-C}_4\text{H}_9$. The signals in the aromatic region are also complicated and broad. The results show that the conformational interconversion of the calix[4]arene framework occurs in CDCl_3 and $\text{DMSO}-d_6$. Interestingly, the ^1H NMR spectrum of 7 in CD_3OD (Fig 1b), a polar protic solvent, shows two sharp singlets of *t*-butyl protons at 0.99 and 1.34 ppm and also two broad singlets at 7.21 and 6.71 ppm due to ROArH and CH_3OArH . This signifies the effect of solvents on the rate of the aryl ring interconversion in the calix[4]arene unit.

The temperature dependence of the conformational interconversion in CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ and CD_3OD were then investigated by variable temperature NMR spectroscopy. Unfortunately, the spectra of 7 in CDCl_3 showed complicated signals in all regions and the coalescence point cannot be observed. However, upon increasing temperature, the ^1H NMR spectra of 7 in $\text{DMSO}-d_6$ became

sharper. We have noticed that the singlet at 1.30 ppm was always sharp at various temperatures while the singlet at 0.95 ppm was broad and became more resolved at higher temperature. The signal at 1.30 ppm must belong to $\text{R}_{\text{end}}\text{OArC}(\text{CH}_3)_3$ and the latter is assigned to $\text{CH}_3\text{OArC}(\text{CH}_3)_3$ because the aryl rings of $\text{R}_{\text{end}}\text{OArC}(\text{CH}_3)_3$ cannot move as freely as the rings containing $\text{CH}_3\text{O}-$ groups. The spectrum recorded at 100 $^\circ\text{C}$ is illustrated in Figure 1d. The singlets for CH_3OArH and ROArH appear at 6.65 and 7.16 ppm, respectively. The four aromatic protons of the bridging group become distinct from each other and appear at 7.02, 7.12, 7.38 and 7.59 ppm. The $-\text{OCH}_3$ signal appears at 4.11 ppm. We have found that the coalescence temperature was at 50 $^\circ\text{C}$ with the line width (at 6.65 ppm) of 50 Hz. The rate of the conformational interconversion was then calculated to be 111.0 s^{-1} .¹⁶

In addition, studies of the conformational interchange of 7 at lower temperature have been performed in CD_3OD . The spectrum at -40°C (Fig 1a) shows several singlet peaks in the *t*-butyl region and a very complicated signals due to methylene bridge protons suggesting a mixed conformation of the calix[4]arene framework upto 2 conformations in the solution (possibly cone and partial cone). Unfortunately, the spectrum is too complicated to identify the ratio of each conformation. The coalescence temperature was found at 27 $^\circ\text{C}$ with the line width (at 6.72 ppm) of 43 Hz. The rate of conformational interconversion was calculated to be 94.6 s^{-1} in CD_3OD . However, judging from the coalescence temperature which is lower in CD_3OD , the rate of interconversion seems to be faster in CD_3OD than in $\text{DMSO}-d_6$ or CDCl_3 at the same temperature. The presence of the hydrogen bonding in CD_3OD may thus be responsible for increasing the interconversion rate of the aryl rings of calix[4]arene.

In order to examine the effect of conformational interconversion on the complexation ability of 7, the

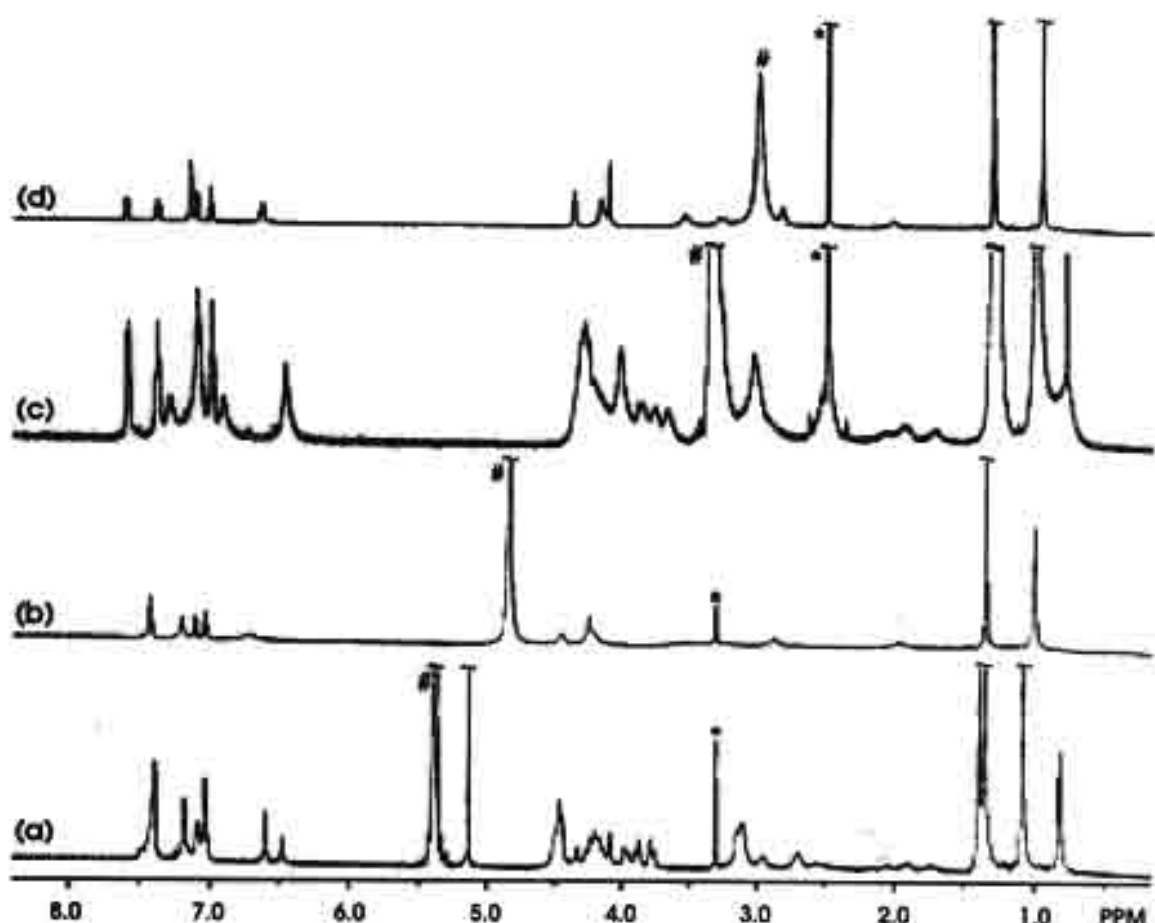


Fig 1. ^1H NMR spectra of 7 (a) in CD_3OD at -40°C (b) in CD_3OD at 27°C (c) in $\text{DMSO}-d_6$ at 27°C (d) in $\text{DMSO}-d_6$ at 100°C . * and # denote the trace of water in the solvent and the solvent signal, respectively.

complexation studies of 7 with Zn^{2+} was performed by potentiometric titration.¹⁷ The result showed that 7 did not form a complex with Zn^{2+} as its analogous compound, 25,27-[N,N' -di-((2-ethoxy)benzyl)propylenediamine]-26,28-dihydroxy-*p*-tert-butylcalix[4]arene, did.¹² The conformational interconversion may, therefore, prohibit 7 to form a complex with Zn^{2+} .

Effects of the length and rigidity of the bridging group

In the same manner as 7, the ^1H NMR spectrum of 10 in CDCl_3 at room temperature (Figure 2a) shows complicated broad signals which indicate the existence of conformation interconversion leading to a mixed conformation of the calix[4]arene framework. However, the ^1H NMR spectrum of 10 is more resolved than that of 7 in CDCl_3 , suggesting the increasing rigidity of calix[4]arene in 10. Upon decreasing temperature, the broad signals became sharper. However, signals due to protons on nitrobenzene rings do not change much when

compared to other signals. This implies that the movement of the calix[4]arene unit occurs on the aryl ring containing OCH_3 group. The 500 MHz ^1H NMR spectrum of 10 at -30°C (Figure 2b) reveals that in solution (CDCl_3) 10 exists as a mixture of two conformers; partial cone and cone conformations. The cone conformation possesses two planes of symmetry. The *t*-butyl protons appear as two singlets at 0.78 and 1.29 ppm. The methoxy protons appear as a singlet at 3.81 ppm. On the other hand, the partial cone conformation has only one plane of symmetry. The *t*-butyl protons appear as three singlets at 1.04, 1.18 and 1.28 ppm (ratio 2:1:1). The methoxy protons appear as two singlets at 3.01 and 3.18 ppm (ratio 1:1). There should be 3 pairs of signals due to methylene bridge protons in the spectrum; however, the signals are superimposed on the glycolic proton signals which appear as 4 sets of multiplets between 4.00-4.50 ppm. The ratio of cone:partial cone can be calculated from the integration ratio of the methyl protons of each conformation to be 43:57.

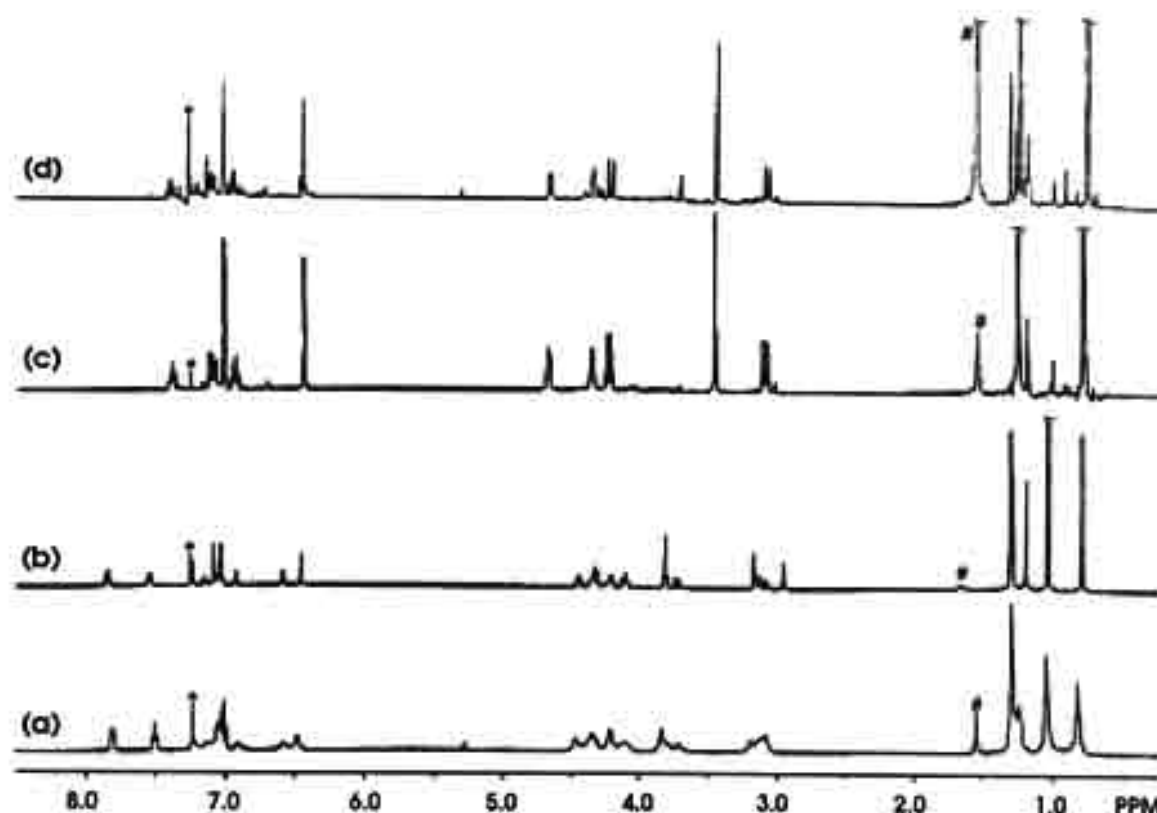


Fig 2. ^1H NMR spectra (CDCl_3) of (a) 10 at 27°C (b) 10 at -30°C (c) 11 at 25°C (d) 11 at 25°C after isomerization. * and # denote the trace of water in the solvent and the solvent signal, respectively.

The ^1H NMR spectrum of the coupling product (CDCl_3 , room temperature), 11, is quite well resolved (Figure 2c), compared to that of 10. The spectrum suggests that 11 exists in a cone conformation which represents by one pair (AB system) of methylene bridge protons at 3.10 and 4.23 ppm ($J = 12$ Hz) and two singlets at 6.24 and 7.01 ppm corresponding to the *meta*-protons on the phenyl rings of calix[4]arene. The *t*-butyl protons appear as two sharp singlets at 0.82 and 1.28 ppm. The result shows that the bridging group of 11 (ethoxyazobenzene) can enhance the rigidity of the calix[4]arene framework probably by squeezing the two connected aryl rings together, which makes it harder for the methoxy groups to swing through the calixarene annulus.

It is well known that azobenzene exists in two isomers: *cis* and *trans*.¹⁸ These two isomers can be switched by light. Upon standing in the day light for several hours, the ^1H NMR spectrum of 11 changed dramatically. In Fig 2d, there are many singlets due to *t*-butyl protons between 0.7–1.4 ppm. The region of the methylene and aromatic protons becomes very complicated. Another singlet probably due to methoxy protons appears at 3.72 ppm. The results

suggest the occurrence of mixed conformations in the NMR time scale and also show that the conformational interconversion of the calix[4]arene unit takes place upon isomerization of the azobenzene unit which acts as a bridging group. Compared to the results obtained by Reinhoudt et al.,⁹ compound 2 containing shortest glycolic chain ($n = 1$) still showed conformational interconversion. The length of the bridging chains may not be the only one factor in controlling the conformational interconversion. The rigidity or inflexibility of the bridging group must also be accounted for governing the conformational behavior of calix[4]arene. Recently, Okada and colleagues have discovered that using the proper bridging groups between aryl rings at the *ortho* and *para* positions (with respect to the hydroxy groups) resulted in rigid calix[4]arene frameworks.^{19,20}

CONCLUSION

The calix[4]arene unit in 7 containing a benzo propylenediamine bridging group was found to undergo conformational interconversion at different rates depending on solvents. In a protic solvent like

CD₃OD, the conformational interconversion seemed to be faster than in aprotic solvents such as CDCl₃ and DMSO-d₆ at the same temperature. Changing two substituents to ethoxy nitrobenzene in 10 increased the rigidity of calix[4]arene. Compound 10 existed in both cone and partial cone conformation (43:57) in CDCl₃ at -30 °C. Reductive coupling of nitrobenzene to azobenzene in 11 allowed the calix[4]arene unit to exist in cone conformation. Reducing rigidity upon isomerization of the azobenzene group caused the conformational interconversion to occur and resulted in mixed conformations of calix[4]arene. We have thus demonstrated that temperature, solvent, length and rigidity of bridging groups have strong effects on conformational behaviors of the calix[4]arene unit.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Thailand Research Fund (Grant No PDF4080055) and National Annual Budget (1999). We thank Miss Gamolwan Tumcharern and Mrs Wanna Sririnnuth for their helps in NMR experiments. The National Biotechnology Center is gratefully acknowledged for the permission to use a NMR (400 MHz) spectrometer. The Biotechnology Institute of Chulalongkorn University is also acknowledged for the MS result.

REFERENCES

1. Lhoták P and Shinkai S (1995) Calix[n]arenes-powerful building-blocks of supramolecular chemistry. *J Syn Org Chem Jpn* 53, 963-74.
2. Böhrer V (1995) Calixarenes, macrocycles with (almost) unlimited possibilities. *Angew Chem Int Ed Engl* 34, 713-45.
3. Pochini A and Ungaro R (1996) Calixarenes and related hosts in Vogtle F ed. *Comprehensive Supramolecular Chemistry* Vol 2 pp. 103-142 Pergamon Press, New York.
4. Fischer S, Grootenhuis PDJ, Groenen LC, van Hoorn WP, van Veggel FCJM, Reinhoudt DN and Karplus M (1995) Pathways for conformational interconversion of calix[4]arenes. *J Am Chem Soc* 117, 1611-20.
5. Grootenhuis PDJ, Kollman PA, Groenen LC, Reinhoudt DN, van Hummel GJ, Ugozzoli F and Andreotti GD (1990) Computational study of the structural, energetical, and acid-base properties of calix[4]arenes. *J Am Chem Soc* 112, 4165-76.
6. Gutsche CD, Dhawan B, Levine JA, No KY and Bauer LJ (1983) Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes. *Tetrahedron* 39, 409-26.
7. Groenen LC, van Loon JD, Verboom W, Harkema S, Casnati A, Ungaro R, Pochini A, Ugozzoli F and Reinhoudt DN (1991) The 1,2-alternate conformation of calix[4]arenes: a rare conformation? dynamic ¹H NMR studies of flexible tetraalkylated calix[4]arenes. *J Am Chem Soc* 113, 2385-92.
8. Shinkai S, Iwamoto K, Azaki K, Matsuda T (1990) "Cone"- "partial cone" isomerism in tetramethoxy-p-t-butylcalix[4]arene. Novel solvent effects and metal template effects. *Chem Lett* 1263-66.
9. Van Loon JD, Groenen LC, Wijnenga SS, Verboom W and Reinhoudt DN (1991) Upper rim calixcrowns: elucidation of the mechanism of conformational interconversion of calix[4]arenes by quantitative 2-D EXSY NMR spectroscopy. *J Am Chem Soc* 113, 2378-84.
10. Goldmann H, Vogt W, Paulus E and Böhrer V (1988) A series of calix[4]arenes, having two opposite para positions connected by an aliphatic chain. *J Am Chem Soc* 110, 681-7.
11. Rojsajjakul T, Veravong S, Tumcharern G, Seangprasertkij-Magee R and Tuntulani T (1997) Synthesis and characterization of polyaza crown ether derivatives of calix[4]arene and their role as anion receptors. *Tetrahedron* 53, 4669-80.
12. Pothsree T, Seangprasertkij-Magee R and Tuntulani T (1997) Anion and cavity effects on the complexation behavior of di-aza-benzo-crown-ether calix[4]arene towards Zn(II) ions. *J Incl Phenom* 29, 99-107.
13. Tuntulani T, Ruangpornvisuti V, Tantikunwattana N, Ngampalboonsombut O, Seangprasertkij-Magee R, Asfari Z and Vicens J (1997) Synthesis of the tripodal-amine capped benzo crown p-tert-butylcalix[4]arene and its host-guest chemistry. *Tetrahedron Lett* 38, 3985-8.
14. Perrin DD and Armarego WLF (1988) Purification of laboratory chemicals 3rd edition pp. 68-69 Pergamon Press, New York.
15. Seangprasertkij R, Asfari Z, Arnaud F and Vicens J (1994) Schiff base p-tert-butylcalix[4]arenes. Synthesis and metal ion complexation. *J Org Chem* 59, 1741-4.
16. $k_c = 2.22 \Delta\nu$, where k_c and $\Delta\nu$ are the rate of conformational interconversion and the line width at coalescent temperature, respectively. Breitmaier E (1993) Structure elucidation by NMR in organic chemistry. A practical guide pp. 62-64 John Wiley & Sons, New York.
17. Veravong S (1998) Synthesis of 25,27-[N,N'-di-((2-ethoxy)benzyl)propylenediamine]-26,28-dihydroxy-p-tert-butylcalix[4]arene dihydrochloride and investigation of its basicity and complexation with some transition metal ions. M Sc Thesis, Chulalongkorn University.
18. Balzani V and Scandola F (1991) Supramolecular photochemistry pp.197-225 Ellis Horwood, New York.
19. Okada Y, Mizutani M, Ishii F and Nishimura J (1999) New Ionophore Derived from a Rigid Calixarene Regioisomer. *Tetrahedron Letters* 40, 1353-6.
20. Okada Y, Mizutani M, Ishii F and Nishimura J (2000) New Calixcrown-type Ionophores Derived from all Possible Regioisomers of Rigid Calix[4]arene. *Synlett* 41-4.



Recognition Studies of a Pyridine-Pendant Calix[4]arene with Neutral Molecules: Effects of Non-covalent Interactions on Supramolecular Structures and Stabilities

THAWATCHAI TUNTULANI*, GAMOLWAN TUMCHARERN and
VITHAYA RUANGPORNVISUTI

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

(Received: 25 October 1999; in final form: 1 June 2000)

Key words: pyridine-*pendant*, *p*-*tert*-butylcalix[4]arene, neutral molecule recognition, NMR titrations, NOESY, supramolecular framework

Abstract

A new calix[4]arene derivative containing hydrogen bond acceptors, 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,27-bis[(4-pyridyl)methoxy]-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**L**), has been synthesized. ¹H-NMR titrations in chloroform-*d* were carried out to investigate the host-guest chemistry of **L** towards neutral molecules containing a wide variety of hydrogen bond donor groups such as aldehyde derivatives of *p*-*tert*-butylcalix[4]arenes (compounds **3** and **4**), acetylacetone, 1,2-diaminoethane, 2,6-diaminopyridine, catechol, resorcinol, hydroquinone, phthalic acid, isophthalic acid and terephthalic acid. **L** can form complexes with resorcinol, phthalic acid and catechol in 1:1 (log *K* = 3.13), 1:1 (log *K* = 5.41) and polymeric fashions, respectively. In addition, the solution structures of these complexes have been revealed by NOESY experiments. **L** forms a 1:1 complex with resorcinol by hydrogen bonding and van der Waals interactions resulting in a supramolecular framework. The phthalic acid molecule interacts with **L** via hydrogen bonding and is included into the lower rim cavity of **L**.

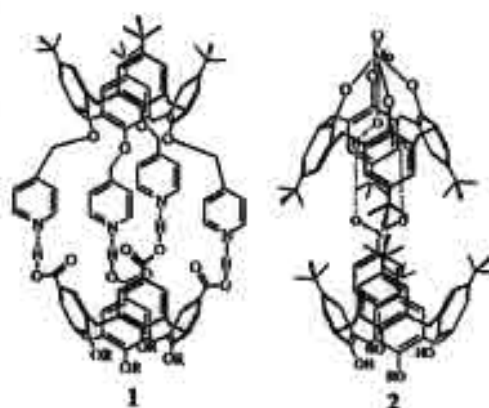
Introduction

The assembly of organic supramolecular species incorporates non-covalent interactions such as van der Waals effects and hydrogen bonding to produce specific structural and functional properties [1]. Examples are liquid crystals [2] and molecular devices such as molecular cages and capsules [3, 4]. Calix[4]arenes, one of the most versatile building blocks in supramolecular chemistry, were derivatized and their self-assembly interactions investigated. Shimizu *et al.* have demonstrated the use of self-complementary hydrogen bonding to construct molecular capsules from calix[4]arene derivatives containing urea moieties at the upper rim [5]. This type of molecule can bind several polycyclic compounds such as nopinone, myrtenal, camphor and tricyclene to a different extent depending on the orientation of the guest molecules [6]. Böhmer and coworkers have also demonstrated the use of ¹H NMR spectroscopy to unambiguously determine the structures of tetraurea calix[4]arenes and also the exchange rates for four sets of protons by NOESY experiments [7]. Scheerder *et al.* [8] showed that the bis(ureido)calix[4]arenes gave a hydrogen-bonded dimer in a pinched cone conformation.

Several assemblies of calix[4]arene derivatives towards neutral molecules were also investigated [9–11].

Calix[4]arenes containing pyridone moieties at the upper rim can bind urea derivatives such as imidazolidone in a 1:1 fashion [9]. A calix[4]arene substituted with four carboxylic groups at the upper rim interacted with a calix[4]arene containing pyridine moieties at the lower rim to form a 1:1 complex, **1**, via hydrogen bonding interactions [10]. Corazza *et al.* have synthesized an interesting oxo-molybdenum calix[4]arene in which oxo-molybdenum binds four oxygen atoms from the phenolic O-atoms of a calix[4]arene [11]. The oxo-molybdenum calix[4]arene reacted with calix[4]arene to give a product, **2**, which could be crystallized in nitrobenzene. The crystal structure of the product shows that nitrobenzene is probably stabilized in the structure by both hydrogen bonding with a H₂O molecule and van der Waals interactions of the arene rings. Thus far, the understanding of how interactions between hosts and guests affected the structures of the assembled molecules is still unclear and, thus, should be a subject to pursue.

* Author for correspondence.



Besides the work of van Loon *et al.* [9], other pyridinocalixarenes have been reported in the literature [12–14]. Shinkai and colleagues synthesized (2-pyridylmethoxy)calix[n]arenes ($n = 6$ and 8) and found that they were efficient extractants for UO_2 at 100 °C [12]. Pappalardo *et al.* [13] synthesized nine conformers of [2-pyridylmethoxy]calix[4]arenes by alkylation of calix[4]arenes with 2-(chloromethyl)pyridine in the presence of various bases. Later, they studied the extractive ability of tetrapyridinocalix[4]arene towards alkali cations and found that the selectivity followed the order $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$ [14].

Due to the versatile donor abilities of pyridinocalix[4]arenes, we are interested in synthesizing a pyridinocalix[4]arene and studying its interactions with neutral molecules containing hydrogen bond donor groups such as aldehydes, ketones, amines, alcohols and carboxylic acids. The complexation studies are carried out by ^1H -NMR titrations, and the solution structures of the complexes are determined by 2D-NMR spectroscopy. The results lead to the understanding of the relationship between size, shape, interactions between host/guest and structures of aggregated molecules.

Experimental

Materials

Unless otherwise stated, all materials and solvents were standard analytical grade, purchased from Fluka, J. T. Baker or Merck, and used without further purification. Commercial grade solvents such as acetone, dichloromethane and methanol were distilled and stored over 4 Å molecular sieves. Chromatographic separations were performed on silica gel columns (Kieselgel 60, 0.063–0.200 mm, Merck). Deuterated solvents (chloroform- d_3 , methanol- d_4 and DMSO- d_6) were stored over 3 Å molecular sieves. *p*-tert-Butylcalix[4]arene [15] and its derivatives, 3 [16] and 4 [17], were prepared as previously described. 1,2-Dihydroxybenzene (catechol), 1,3-dihydroxybenzene (resorcinol) and 1,4-dihydroxybenzene (hydroquinone) were purified by standard procedures [18]. Benzene-1,3-dicarboxylic acid (isophthalic acid) was syn-

thesized according to the procedure described in the literature [19].

Analytical procedures

Elemental analysis was performed on a Perkin Elmer CHON/S analyzer (PE2400 series II). MALDI-TOF mass spectra were recorded on a Bruker MALDI-TOF mass spectrometer (BIFEX) using α -cyanocinnamic acid as matrix. The melting point measurement was carried out on an Electrothermal 9100 apparatus. ^1H NMR titration and ^{13}C NMR experiments were conducted on a Bruker ACF 200 MHz nuclear magnetic resonance spectrometer. Two dimensional NMR spectra were recorded on a Jeol 500 MHz nuclear magnetic resonance spectrometer. Typically, samples were dissolved in deuterated chloroform and chemical shifts were recorded using a residual chloroform signal as internal reference. All NMR experiments were carried out at room temperature (25 °C).

Synthetic procedures

Preparation of 5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-bis[(4-pyridylmethoxy)-26,28-dihydroxycalix[4]arene (L)

The following procedure was adapted from the method used for synthesizing 5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-bis[(2-pyridylmethoxy)-26,28-dihydroxycalix[4]arene [13]. A suspension of calix[4]arene (2.00 g, 3.08 mmol) and potassium carbonate (4.25 g, 30.8 mmol) in the presence of NaI (2.30 g, 15.3 mmol) in acetonitrile (200 mL) was heated to reflux under nitrogen for 30 minutes. The methanolic solution (50 mL) of 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (1.05 g, 6.40 mmol) was subsequently added dropwise to the reaction mixture over a 15 minute period. The dark brown slurry was refluxed for an additional 24 hours. The solvent was then removed by a rotary evaporator to obtain a dark brown solid. The solid was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and subsequently washed with 0.5 M HCl (150 mL) and 1 M NaHCO_3 (150 mL). The organic layer was then separated, dried over anhydrous sodium sulfate and solvent was removed under reduced pressure to afford a red brown solid. The solid was dissolved in a minimum amount of dichloromethane and placed on a silica gel column. Unreacted reagents were eluted with 2% acetone/dichloromethane. The desired product was eluted with 10% acetone/dichloromethane and was purified by adding diethylether to precipitate a white solid (1.13 g, 44%).

Characterization for L: ^1H NMR (δ in CDCl_3): 8.60 (d, 4H, $J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, Py-2-proton); 7.64 (d, 4H, $J_{\text{H-H}} = 5.9$ Hz, Py-3-proton); 7.05 (s, 4H, HOArH); 6.99 (s, 2H, ArOH); 6.77 (s, 4H, ROArH); 5.05 (s, 4H, OCH_2Py); 4.23, 3.31 (dd (AB system), 8H, $J_{\text{H-H}} = 13.1$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{H}_\text{B}\text{Ar}$); 1.28 (s, 18H, HOAr-*t*- C_4H_9); 0.91 (s, 18H, ROAr-*t*- C_4H_9). ^{13}C NMR (δ in CDCl_3): 30.93, 31.55, 31.68, 33.84, 33.94, 75.93, 121.33, 125.13, 125.71, 127.52, 132.23, 141.85, 146.13, 147.57, 149.36, 150.11, 150.47. MALDI-TOF MS (M^+ , m/z): 830.3. Anal. Calcd. for $\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 80.93; H, 8.00; N, 3.37. Found: C, 80.60; H, 7.92; N, 3.21. Melting Point: 107 °C.

Host-guest chemistry studies

Host-guest studies of **L** with ketones, aldehydes and amines

Typically, a solution of **L** (0.1039 g, 0.125 mmol) in CDCl_3 (2.5 mL) was prepared. To each NMR tube containing 0.2 mL of the **L** solution was added 0–4 equivalents of a guest (0.250 mmol) in CDCl_3 (2.5 mL). The solution in each NMR tube was adjusted by adding CDCl_3 to the same volume before the NMR measurements. NMR spectra were then recorded. The chemical shifts of the signals were followed and plotted against the equivalents of the added guest.

Host-guest studies of **L** with catechol

A solution of **L** (0.1039 g, 0.125 mmol) in CDCl_3 (2.5 mL) and a solution of catechol (0.0275 g, 0.250 mmol) in CDCl_3 (2.5 mL) were prepared. To each NMR tube containing 0.2 mL of the **L** solution was added 0–4 equivalents of catechol. In the case of 5–10 equivalents, a solution of **L** (0.0623 g, 0.0750 mmol) in CDCl_3 (1.5 mL) was prepared. Solid 1,2-Dihydroxybenzene (0–4 equivalents) was added to each NMR tube containing 0.2 mL of the **L** solution. The solution in each NMR tube was adjusted by adding CDCl_3 to the same volume before the NMR measurements.

Host-guest studies of **L** with resorcinol, hydroquinone and benzene dicarboxylic acids

Typically, a solution of **L** (0.0707 g, 0.0851 mmol) in CDCl_3 (1.7 mL) was prepared. Solid guest compounds (0–4 equivalents) were added to each NMR tube containing 0.2 mL of the **L** solution. The solution in each NMR tube was adjusted by adding CDCl_3 to the same volume before the NMR measurements. Association constants were determined using a curve fitting method [20, 21].

Competitive study between catechol and resorcinol

A solution of **L** (0.0707 g, 0.0851 mmol) and a solution of catechol (0.0275 g, 0.250 mmol) in CDCl_3 (1.7 and 2.5 mL, respectively) were prepared. In each NMR tube, 0.2 mL of the prepared **L** solution was mixed with the prepared solution of catechol (0–4 equiv.), and the mixture was subsequently transferred to an NMR tube containing 0–4 equiv. of solid resorcinol. The solution in each NMR tube was adjusted by adding CDCl_3 to the same volume before the NMR measurements. Chemical shifts of the mixture were compared to the known chemical shifts of **L**-catechol and **L**-resorcinol.

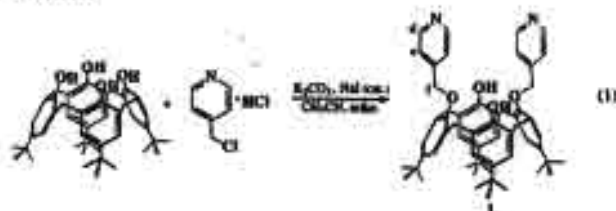
Theoretical calculations

Quantum calculations using a molecular mechanics method (MM+) were performed to obtain a gas phase structure of **L** [22]. An empirical method, PM3, was used to calculate the structures of benzene dialcohols and benzene dicarboxylic acids [23, 24].

Results and discussion

Synthesis and characterization

A *p*-*tert*-butylcalix[4]arene derivative, 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,27-bis[(4-pyridyl methyl)oxy]-26,28-dihydroxycalix[4]arene (**L**) was synthesized by alkylating calix[4]arene with 2 equivalents of 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride in acetonitrile in the presence of K_2CO_3 as base and NaI (5 equivalents) as catalyst (Equation (1)). Separation of the products by column chromatography (SiO_2) using 10% acetone in dichloromethane as eluent gave **L** in 44% yield. Compared to other pyridylmethoxy derivatives such as *ortho* [13] and *meta* [14] derivatives, the *para* derivative (**L**) was obtained in lower yield because the N-donor in a *para* position could not chelate the K^+ ion to form a template framework that may facilitate the nucleophilic substitution reaction. A ^1H -NMR spectrum of **L** composed of a singlet signal of $\text{Ar-OCH}_2\text{-Py}$ (f) at 5.05 ppm and two doublets of the aromatic protons on the pyridine moieties at 8.60 (d) and 7.64 ppm (e) as well as the signals of the *p*-*tert*-butyl calix[4]arene unit which showed a doublet of doublet signal at 4.23 and 3.31 ppm (designating the cone conformation). Furthermore, elemental analysis and MALDI-TOF MS results agree well with the proposed structure.

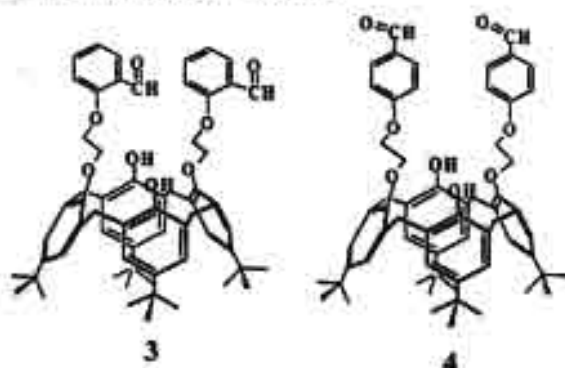


The compound **L** can possibly form a dimeric structure in a similar fashion with the bis(ureido)calix[4]arene as reported by Reinhoudt and colleagues [8]. However, the NOESY spectrum of **L** in CDCl_3 showed no NOE connectivity between the proton d and the proton f, methylene bridge and -OH protons, *vide infra*. This evidence suggests that **L** remains a single molecule in the solution.

Host-guest chemistry studies

^1H -NMR titrations have been carried out to investigate the host-guest chemistry of **L** towards neutral molecules. A series of compounds containing different types of hydrogen bond donor groups such as 1,3-bis(ethoxybenzaldehyde)-*p*-*tert*-butylcalix[4]arenes (**3** and **4**), 1,2-diaminoethane, 2,6-diaminopyridine, 1,2-dihydroxybenzene (catechol), 1,3-dihydroxybenzene (resorcinol), 1,4-dihydroxybenzene (hydroquinone), benzene-1,2-dicarboxylic acid (phthalic acid), benzene-1,3-dicarboxylic acid (isophthalic acid) and benzene-1,4-dicarboxylic acid (terephthalic acid) has been used in the investigation. In addition, a host-guest chemistry study between **L** and 2,4-pentanedione or acetylacetone has also been conducted. Generally, acetylacetone occurs in solution as an equilibrium mixture of 87% enol and 13% diketone [25]. The keto form contains acidic methylene

protons which may be suitable for hydrogen bonding with L. The change in the keto:enol proportion due to hydrogen bonding interactions is anticipated.



¹H-NMR titrations of L with various hydrogen bond donors were performed in CDCl₃ solution at 25 °C. The results showed that the proton on the *ortho* and *meta* positions of the pyridine pendant groups (d and e) only slightly shifted upon addition of ligands 3 and 4, 1,2-diaminoethane, 2,6-diaminopyridine and acetylacetone and suggested that L had no recognition towards such compounds. In the case of compounds 3 and 4, the hydrogen bonding interactions may be too weak to be observed by NMR spectroscopy. For moderate hydrogen bond donors, 1,2-diaminoethane and 2,6-diaminopyridine, the absence of hydrogen bonding interaction with L may stem from the electron repulsion between *N*-amine and *N*-pyridine. It was surprising that no hydrogen bonding interaction between L and acetylacetone was observed. The intramolecular hydrogen bonding between -OH and O=C- in the enol form of acetylacetone must be very strong and prevents the intermolecular hydrogen bonding to occur.

In the light of the fascinating molecular structures of 1 and 2 which showed molecular assemblies by hydrogen bonding and van der Waals interactions, host-guest studies of L towards dihydroxybenzenes and benzene dicarboxylic acids containing two hydrogen bond donor groups at different positions are the subject of our interest. A relationship between the positions or orientations of the hydrogen bond donors and the structures/stabilities of the complexes is expected. Host-guest studies between dihydroxybenzenes and L were performed by adding various amounts of the guests into a deuterated chloroform solution of the host (L), and interactions of host and guest molecules were investigated by ¹H-NMR spectroscopy. Due to the insolubility of dihydroxybenzenes except catechol, they were added directly as solid into NMR tubes. Dissolution of the solids into the solution of L indicates that the alcohols have interacted with or formed complexes with L. It was found that the solution of L could not dissolve hydroquinone, and the Py-2-proton and Py-3-proton (d and e) were only slightly shifted. Therefore, L did not form a complex with hydroquinone. For catechol and resorcinol, each ¹H-NMR spectrum of the complexes with L possessed a doublet of doublet signal at approximately 3.34 and 4.23 ppm (*J* ~ 13 Hz) suggesting

that L retained the cone conformation of calix[4]arene upon complexation.

Addition of resorcinol into the deuterated chloroform solution of L led to the evolution of a new set of proton resonances at 7.13 (t), 6.59 (d) and 6.46 (dd) ppm. All signals except the one for proton d shifted continuously downfield until 1 equivalent of the guest was added. A plot of chemical induced shift (CIS) against the equivalent of resorcinol is displayed in Figure 1a. The plot suggests that L forms a complex with resorcinol in a 1:1 fashion. The stability or complex formation constant of L towards resorcinol has been estimated using a curve-fitting program to be $\log K = 3.13$ [20, 21].

The complexation of L and resorcinol was also studied in methanol-*d*₄ and DMSO-*d*₆. Unfortunately, the results showed that L did not complex resorcinol in these solvents. In deuterated methanol, the complexation of L and resorcinol may be disrupted and replaced by the stronger hydrogen bonding interactions of methanol towards L and resorcinol because the hydroxy group of methanol acted as both hydrogen bond donors and hydrogen bond acceptors. In the case of tetrapyridinocalix[4]arene, the crystal structure of the compound showed that a methanol of solvation was hydrogen bonded to one pyridine N atom [13]. Either the hydrogen bond donor character of the O-atom or the presence of H₂O in deuterated DMSO accounted for the absence of an interaction between L and resorcinol in this solvent.

Interestingly, addition of up to 10 equivalents of catechol produced continuous shifts of all proton signals of L (Figure 1b) except Py-3-proton (e). It should also be noted that catechol was completely dissolved in the solution of L in spite of the low solubility of catechol (> 10 equivalents of catechol were added). The CIS of the protons and the evidence from the increasing solubility of catechol suggested that the interactions between the aromatic protons of catechol and the aromatic protons of L may be in a polymeric manner. Therefore, the stability constant was not able to be calculated using our curve-fitting program.

The abilities of L to form complexes with benzene dicarboxylic acids such as phthalic acid, isophthalic acid and terephthalic acid have been studied by ¹H-NMR titrations which were carried out by direct addition of the acid as solid into CDCl₃ solutions of L. It was found that isophthalic acid and terephthalic acid did not dissolve in the solution of L and, thus, did not form complexes with L. Only phthalic acid dissolved in a solution (CDCl₃) of L and a complex formation constant was able to be estimated by ¹H-NMR spectroscopy. In addition, each ¹H NMR spectrum contained a pair of doublet signals (*J* ~ 13 Hz) due to the methylene bridge protons (ArCH₂Ar) signifying a cone conformation of calix[4]arene. The titration results shown in Figure 1c suggested a 1:1 stoichiometry of the L-phthalic acid complex. The protons d, e and ArOH were used for determining a stability constant of L-phthalic acid which was estimated to be $\log K = 5.41$.

Although the stability constant of the L-catechol complex could not be determined, the comparative binding ability of catechol and resorcinol was conducted. Addition

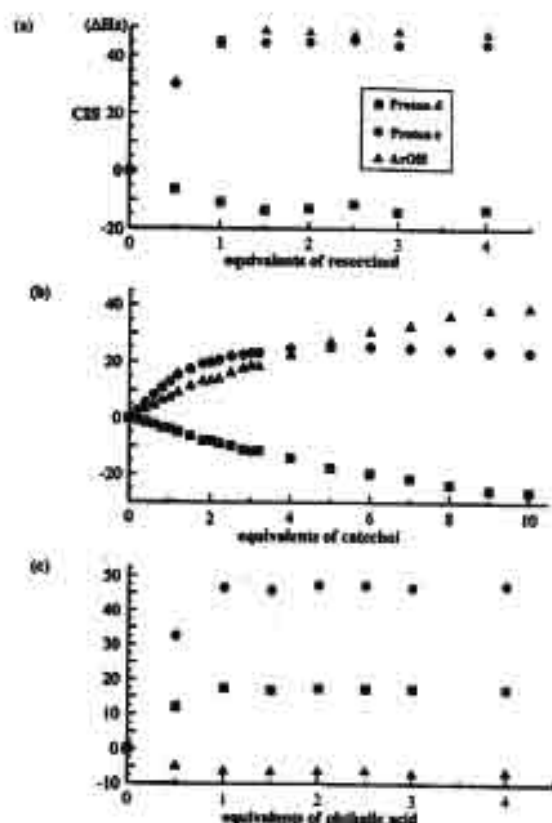


Figure 1. Titration curves for (a) resorcinol (b) catechol (c) phthalic acid (1 equivalent of L present in the solutions). The negative ΔHz denotes the upfield shift of the signal.

of various stoichiometries of L-catechol in CDCl_3 into the same various ratios of resorcinol resulted in the shifting of proton signals which was similar to the chemical shifts of L-resorcinol. The result signified that L formed a more stable complex with resorcinol.

Solution structures of complexes

In order to understand the factors that control the stability of the complexes, the solution structures of the host-guest complexes must be determined. Thus, NOESY experiments for L and the mixture of L and guests in CDCl_3 have been carried out. It can be clearly seen from the NOESY spectra of L that the proton e on the pyridine pendant groups has interacted with ArOH and the methylene bridge protons (g) on the calix[4]arene unit. We have calculated a structure of L by MM+ and found that the pyridine pendant arms organize themselves by bending towards the calix[4]arene unit. This is pertinent to the connectivity of the protons observed in NOESY. The distance between $N_{\text{py}}-N_{\text{py}}$ of the pyridine groups was 6.34 Å. Figure 2 displays connectivities among protons of L as deduced from the NOESY spectra and the calculated structure of L which shows the preorganized cavity of the ligand.

Certain regions of the NOESY spectra of the mixture of L and resorcinol in a 1:1 stoichiometry are shown in Figures 3a and 3b. The proton H_c of resorcinol is found to have a connectivity with the proton d while the protons

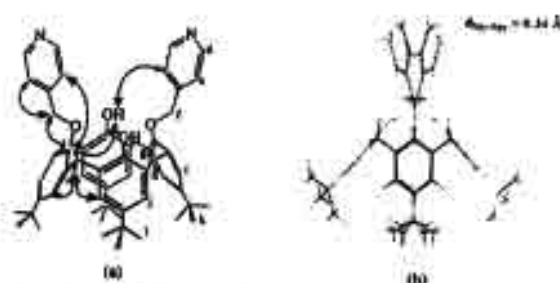


Figure 2. (a) NOE connectivities of L, (b) calculated structure of L.

H_a and H_b do not show any connectivities with the proton d. In addition, there is no connectivity between H_a/H_b and the proton e. The resorcinol molecule must arrange its H_c into the cavity of the pyridine pendant arms and pointing H_b and H_a outwards. This orientation should be stabilized by hydrogen bonding interactions between resorcinol-OH and N-pyridine of L. Unexpectedly, connectivities of the proton H_b with ROArH (i) and HOArH (j) of the calix[4]arene framework are detected. Furthermore, the NOESY spectrum in Figure 3b shows that the proton H_c has a connectivity with *t*-butyl protons (l) of the ArOH rings. These connectivities cannot result from through space interactions within a single aggregate because these protons are too far from each other. They must arise from interactions with hydrogens of another molecule. The interactions summarized in Figure 3c imply that a resorcinol molecule must also be included into the hydrophobic upper rim cavity of another calix[4]arene unit of L. Recently, Hosseini and coworkers have demonstrated use of the double fusion of two calix[4]arenes and *p*-xylene to form a unidirectional supermolecule in the solid state [26]. The possible solution structure of L-resorcinol is thus proposed in Figure 3d accounting for the 1:1 stoichiometry of L-resorcinol suggested by the titration results. The structure also corresponds with the upfield shifts of the proton d and all protons of resorcinol due to the diamagnetic anisotropy of the neighboring ring currents.

NOESY experiments of the 1:1 mixture of L and phthalic acid have also been performed in CDCl_3 and a spectrum is depicted in Figure 4a. The signal due to H_a on phthalic acid is superimposed on the signal of the proton e. Therefore, some interactions related to these two protons cannot be distinguished. From Figure 4a, only the connectivity between H_b of phthalic acid and the proton j of L can be unambiguously assigned. In addition, an interaction of the proton b towards HOArH can also be observed (Figure 4b). However, no intermolecular NOE connectivity encountered in L-resorcinol has been detected in the phthalic acid case. The results imply that phthalic acid resides within the cavity of L close to the lower rim ArOH and HOArH. The possible solution structure of the L-phthalic acid complex can be drawn as shown in Figure 4c. The structure also agrees with the fact from titrations that ArOH shifted upfield (due to the anisotropic effect of the phthalic ring current).

NOESY spectra of the mixture of L and catechol have also been obtained. We observed that a proton of catechol had connectivities with protons d, e, f and g of L. However,

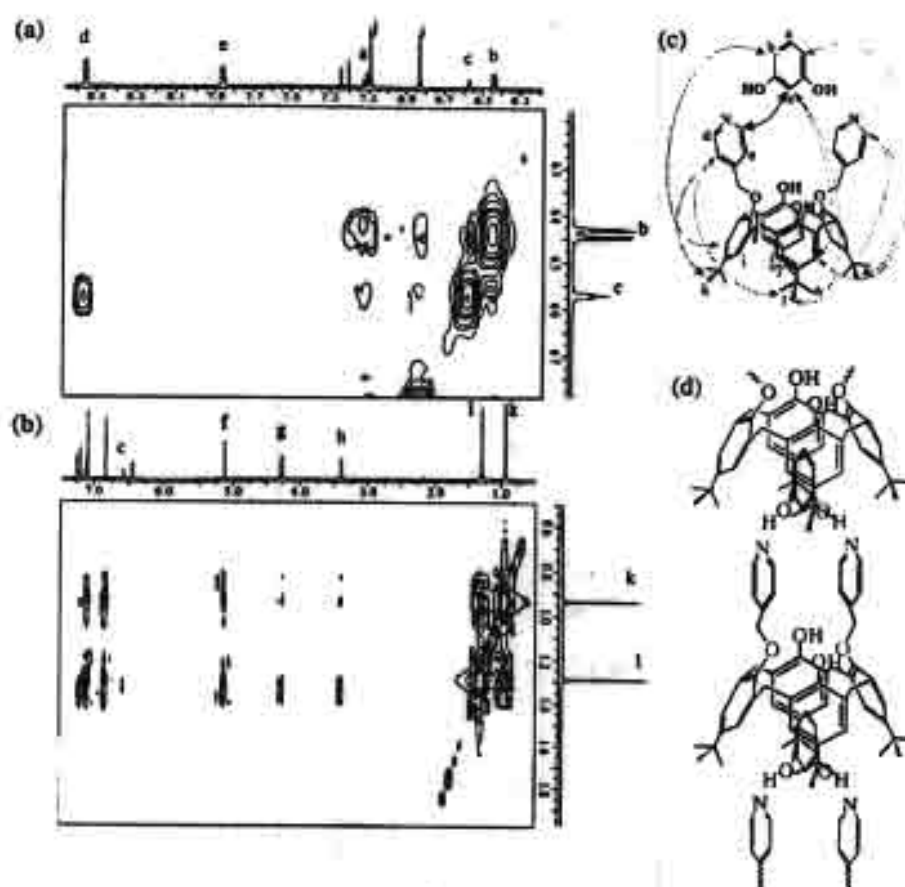


Figure 3. (a), (b) NOESY spectra of L-resorcinol in CDCl_3 (c) summary of interactions deduced from NOESY spectra, (d) possible solution structure of L-resorcinol.

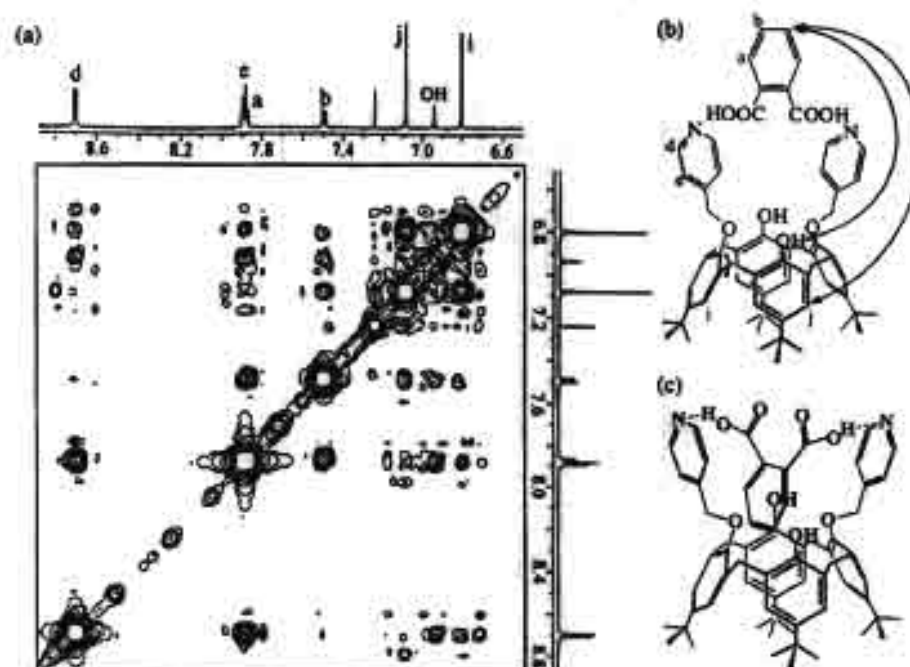


Figure 4. (a) NOESY spectrum of L-phthalic acid (b) NOE connectivities, (c) possible solution structure of L-phthalic acid.

the NMR titration results indicated the polymeric structure of the complex. The data obtained from NOESY are, therefore, not conclusive enough for deducing the solution structure of L-catechol.

Effects of size, shape and interaction between host/guest towards aggregated molecules

The structures of dicarboxylic acids and benzene dialcohols used in these studies were calculated by the PM3 method. The results show that the H-H distances of HO-Ar-OH in catechol, resorcinol and hydroquinone are 3.29, 4.58 and 6.39 Å, respectively. For the acids, the H-H distances of HO-(C=O)-Ar-(C=O)-OH in phthalic acid, isophthalic acid and terephthalic acid are 5.82, 8.68 and 9.13 Å, respectively. Our results show that catechol, resorcinol and phthalic acid can form complexes with L. The size and dimensionality of hydroquinone, isophthalic acid and terephthalic acid may be unsuitable to form hydrogen bonding with L or fit into the cavity of L. Phthalic acid may have a suitable geometry for its hydroxy groups to form hydrogen bonding with N-pyridine of L and simultaneously be included into the lower rim cavity of L. The combination of hydrogen bonding and the preorganized structure of L for inclusion of phthalic acid may account for the high stability constant of the L-phthalic acid complex. In contrast, the geometry of catechol and resorcinol are probably too constrained to organize such an alignment in the phthalic acid case. Nevertheless, the dimensionality of resorcinol must be appropriate for the inclusion into an upper rim cavity of calix[4]arene. In this case L requires a dramatic disturbance of the calix[4]arene compartment and this may result in the lower stability constant of the L-resorcinol complex. In the case of catechol, the polymeric structure of L-catechol may stem from the versatility of catechol to form both homonuclear hydrogen bonding (catechol-catechol) and heteronuclear hydrogen bonding (catechol-L). The structure of the catechol complex cannot be deduced from the present data. More experiments will be carried out in due course to elucidate its solution structure.

Conclusion

The compound 25,27-di-(4-pyridylmethoxy)-p-tert-butylcalix[4]arene (L) has been synthesized and found by NMR studies to interact with some dialcohols and diacids. The recognition of L towards dialcohols and diacids is as follows: phthalic acid ($\log K = 5.41$) > resorcinol ($\log K = 3.13$) > catechol. L selectively binds resorcinol in a 1:1 fashion by hydrogen bonding and van der Waals interactions to form a supramolecular structure. L also forms a 1:1 complex with phthalic acid. The phthalic acid molecule was included into the lower rim cavity of L, and the complex was stabilized by hydrogen bonding. Catechol was also found to form a complex with L in a polymeric manner via hydrogen bonding interactions. We have demonstrated thus far that a combination of hydrogen bonding and van der

Waals interactions between L and certain neutral guests can result in interesting supramolecular structures.

Acknowledgements

We thank the Thailand Research Fund for financial support (Grant No. PDF4080055) and the Bio-Technology Institute, Chulalongkorn University for MALDI-TOF mass spectrometry results. Mrs. Wanna Sririnnuth of the Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University is gratefully acknowledged for her help in 2D NMR experiments. We appreciate Dr. Mongkol Sukwatnansinitt for helpful discussion on the NMR analyses. G.T. is a student under support of the Development and Promotion of Science and Technology Talent project. Finally, we are indebted to the referees of this article for their valuable suggestions.

References

1. J.-M. Lehn: *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. VCH Publishers, Weinheim, pp. 161-180 (1995).
2. F. Vogtle: *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, New York, pp. 231-281 (1991).
3. J. Rebek, Jr.: *Chem. Soc. Rev.* 255 (1996).
4. R.G. Chapman and J.C. Sherman: *Tetrahedron* 53, 15911 (1997).
5. K.D. Shimizu and J. Rebek, Jr.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92, 12403 (1995).
6. R.K. Castellano, B.H. Kim and J. Rebek, Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 12671 (1997).
7. O. Mogck, M. Pons, V. Böhrer and W. Vogt: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 5706 (1997).
8. J. Scheerder, R.H. Vreekamp, J.F.J. Engbersen, W. Verboom, J.P.M. van Duynhoven and D.N. Reinhoudt: *J. Org. Chem.* 61, 3476 (1996).
9. J.-D. van Loon, R.G. Janssen, W. Verboom and D.N. Reinhoudt: *Tetrahedron Lett.* 33, 5125 (1992).
10. R.H. Vreekamp, W. Verboom and D.N. Reinhoudt: *J. Org. Chem.* 61, 4282 (1996).
11. F. Corazza, C. Floriani, A. Chiesi-Villa and C. Guastini: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 640 (1990).
12. S. Shinkai, T. Otsuka, K. Araki and T. Matsuda: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62, 4055 (1989).
13. S. Pappalardo, L. Gioma, M. Foti, G. Ferguson, J.F. Gallagher and B. Kaitner: *J. Org. Chem.* 57, 2611 (1992).
14. S. Pappalardo, G. Ferguson, P. Neri and C. Rocco: *J. Org. Chem.* 60, 4576 (1995).
15. C.D. Gutsche and M. Iqbal: *Org. Synth.* 68, 234 (1989).
16. R. Seangprasertkij, Z. Asfari, F. Arnaud, J. Weiss and J. Vicens: *J. Incl. Phenom.* 14, 141 (1992).
17. K. Navakhan, T. Tuntulani and V. Ruangsornvisut: *J. Incl. Phenom.* 38, 113 (2000).
18. D.D. Perrin and W.L.F. Armarego: *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press, Oxford, p. 117, 196, 272 and 391 (1988).
19. H.T. Clarke and E.R. Taylor: *Org. Synth.* 22, 135 (1943).
20. T. Potharee, R. Seangprasertkij-Magee and T. Tuntulani: *J. Incl. Phenom.* 29, 99 (1997).
21. T. Rojsajakul, S. Veravong, G. Tumcharee, R. Seangprasertkij-Magee and T. Tuntulani: *Tetrahedron* 53, 4669 (1997).
22. A. R. Leach: *Molecular Modelling: Principles and Applications*. Longman, London, pp. 131-206 (1996).
23. J.J.P. Stewart: *J. Comput. Chem.* 10, 209 (1989).
24. J.J.P. Stewart: *J. Comput. Chem.* 10, 221 (1989).
25. E. Breitmaier: *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*. John Wiley & Sons, New York, pp. 9-10 (1993).
26. F. Hajek, M.W. Hosseini, E. Graf, A.D. Cian and J. Fisher: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36, 1760 (1997).

Graphical Abstract

To create your abstract, type over the instructions in the template box below.
Fonts or abstract dimensions should not be changed or altered.

Aza crown ether calix[4]arenes containing cation and anion binding sites: effects of metal ions towards anion binding ability

Leave this area blank for abstract info.

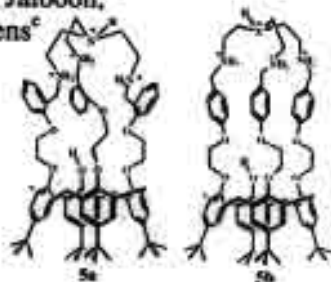
Thawatchai Tuntulani,^{a,*} Sirilux Poompradub,^a Praput Thavornnyutikarn,^a Nongnuj Jaiboon,^a
Vithaya Ruangpornvisuti,^a Narongsak Chaichit,^b Zouhair Asfari^c and Jacques Vicens^c

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University,
Bangkok 10330, Thailand

^bDepartment of Physics, Faculty of Science, Thammasat University at Rangsit,
Pathumthani 12121, Thailand

^cECPM, Group de Chimie des Interactions Moléculaires Spécifiques, associé au CNRS,
25, rue Becquerel, F-67087 Strasbourg Cedex 2, France

Compounds **5a** and **5b** were synthesised, and their complexation with halide anions in the presence of various counteranions was studied by ¹H NMR titrations.





Aza crown ether calix[4]arenes containing cation and anion binding sites: effects of metal ions towards anion binding ability

Thawatchai Tuntulani,^{a,*} Sirilux Poompradub,^a Praput Thavornytikarn,^a Nongnuj Jaiboon,^a
Vithaya Ruangpornvisuti,^a Narongsak Chaichit,^b Zouhair Asfari^c and Jacques Vicens^c

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

^bDepartment of Physics, Faculty of Science, Thammasat University at Rangsit, Pathumthani 12121, Thailand

^cECPM, Group de Chimie des Interactions Moléculaires Spécifiques, associé au CNRS, 25, rue Becquerel,

F-67087 Strasbourg Cedex 2, France

Abstract— Tripodal aza crown ether calix[4]arenes containing both cation and anion binding sites (**5a** and **5b**) have been synthesised. The X-ray analysis shows that **5a** forms a self-threaded rotaxane-like structure in the solid state. ¹H NMR titrations of the two ligands with various halide anions indicate that **5a** and **5b** can form complexes with Br⁻ and I⁻ but not F⁻. However, both compounds form more stable complexes with I⁻ than with Br⁻ in the presence of Bu₄N⁺. The presence of K⁺ enhances the binding ability of **5a** towards Br⁻. © 2001 Elsevier Science. All rights reserved.

Keywords: aza crown; calix[4]arene; anion binding; proton nmr titration.

Molecular recognition of abiotic anions by synthetic receptors has received increasing attention in the past few years according to recent reviews written by Beer and Gale.¹ Many of receptors have been used successfully as sensors for anions.² Recently, synthetic receptors containing two individual recognition sites for a cation and an anion have attracted chemist attention. Applications of such receptors may be found in metal-controlled anion sensing devices. Reinhoudt and coworkers have elegantly demonstrated that a calix[4]arene derivative with cation binding ester groups on the lower rim and anion binding urea on the upper rim can efficiently bind Cl⁻ only in the presence of Na⁺.³ Beer and coworkers have synthesised a number of ditopic receptors that can undergo selective ion pair recognition.⁴

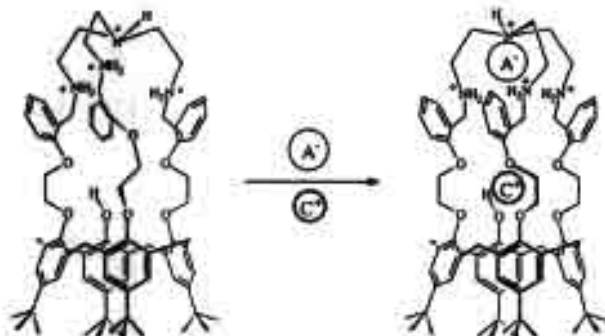
In 1997, polyaza crown ether derivatives of *p*-tert-butylcalix[4]arene have been synthesised in our lab. The ammonium derivatives are found to form complexes with CO₃²⁻, NO₃⁻, AsO₄³⁻ and Cl⁻ in a different extent using electrostatic interactions.⁵ We are interested in constructing a three dimensional anion receptor by combining the calix[4]arene framework with tris(2-amino) ethylamine, tren, and glycolic chains to obtain a compound

that have both a cation and an anion binding sites in the same molecule. This compound may have great potential to bind a metal ion and an anion cooperatively and selectively.

Tripodal aza crown ether calix[4]arenes, **5a** and **5b**, were synthesised according to the procedure shown in Scheme 1. Substitution reactions of *p*-tert-butylcalix[4]arene with 3.0 equiv. of 2-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde, **1a**, and 4-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde, **1b**, respectively, were carried out in the presence of a base to produce trialdehyde precursors, **3a** and **3b**, for preparing the tripodal amine capped calix[4]arene. The synthesis of **3a** was reported previously in acetonitrile using K₂CO₃ as base. This reaction gave only 6% yield of the desired trialdehyde derivative.⁶ Furthermore, substitution reactions using K₂CO₃ always gave the dialdehyde derivatives, **2a** and **2b**, in high yields.⁷ Since then, a number of bases and solvents have been employed to optimize the yields of the desired products. However, it was found that reactions in the presence of strong bases such as NaH and KOH underwent Cannizzaro reactions and gave both alcohol and carboxylic acid derivatives instead.⁸ Finally, we found that reactions using BaO in DMF gave higher yields of trialdehyde calix

counteranion, **5a** and **5b** can form more stable complexes with Γ^- . However, the stability of **5b** towards Γ^- is higher than **5a**. This signifies that the cavity of **5b** is more suitable for binding a big anion such as Γ^- . In the presence of K^+ , **5a** shows an increase in binding affinity towards Br^- by nearly 1.5 folds. On the other hand, Na^+ does not show any enhancement in anion binding ability of **5a**. The result suggests that the crown ether unit of **5a** prefers binding K^+ over Na^+ . A similar crown ether cavity found in bis(calic[4])arene in which two molecules of calix[4]arene linked by four glycolic units has been reported to bind K^+ selectively.¹⁷ From the crystal structure of **5a**, it is also possible that an alkali metal ion can coordinate to the crown ether unit and induces the structural reorganization of **5a** to be more appropriate for binding anions (Scheme 2). Interestingly, the binding ability of **5b** towards Br^- and Γ^- decreases in the presence of Na^+ and K^+ . The observation in which the presence of alkali metal ions decreases the anion binding ability of **5a** and **5b** can be rationalised in term of the binding competition. Alkali metal ions (Na^+ or K^+) that cannot fit into the cavity size of the crown ether unit in **5a** or **5b** retain alkali metal-anion pairs and compete in binding with the tripodal ammonium unit of the ligands.

Scheme 2. A metal ion can possibly induce the structural reformation of **5a** to bind an anion more efficiently.



In summary, we have synthesised two tripodal aza crown ether calix[4]arenes, **5a** and **5b**, and shown that both can bind Br^- and Γ^- in a different extent depending on counteranions. We are currently investigating the complexation of **5a** and **5b** towards other anions and also preparing new ion pair receptors for better understanding of such cooperative behaviour and for possible applications in metal ion-controlled anion extraction.

Acknowledgments

This work was financially supported by the Thailand Research Fund (Grant no. PDF4080055). The authors thank Professor Michael J. Hynes for providing the program EQNMR.

References and Notes

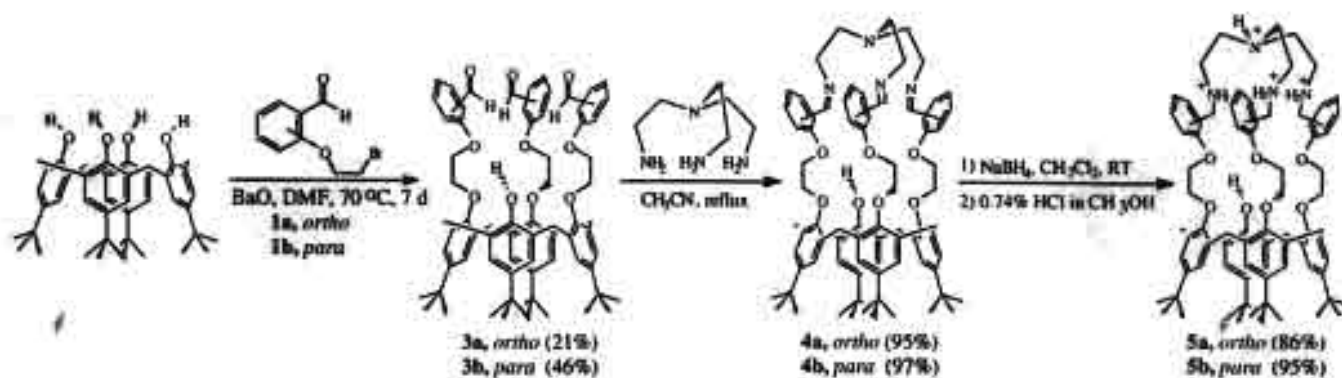
- Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 486; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *213*, 79.
- Analyt, E. V. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 740.
- Schoerder, J.; van Deynhoven, J. P. M.; Engbersen, J. F. J.; Reinholdt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1090.
- Redman, J. E.; Beer, P. D.; Dent, S. W.; Drew, M. G. B. *Chem. Commun.* **1998**, 231; Beer, P. D.; Hopkins, P. K.; McKinney, J. D. *Chem. Commun.* **1999**, 253; Cooper, J. B.; Drew, M. G. B.; Beer, P. D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2721.
- Rojasjakul, T.; Veravong, S.; Tumcharern, G.; Seangprasertkij-Magee, R.; Tuntulani, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4669.
- Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V.; Tantikunwattana, N.; Ngampiboonsoom, O.; Seangprasertkij-Magee, R.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3985.
- Seangprasertkij, R.; Asfari, Z.; Arnaud, F.; Vicens, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1741; Navakun, K.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. *J. Incl. Phenom.* **2000**, *38*, 113.
- Sukwattanakit, M.; Rojanathanes, R.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. accepted for publication in *ScienceAsia*.
- 5b**: 1H -NMR spectrum (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 and 9.68 (s each, 2H and 1H, $-Ar(C=O)H$), 7.57 and 7.43 (d each, $J_{HH} = 8.7$ Hz, 4H and 2H, $-OArH_2$), 7.19 (s, 2H, $HOArH$), 7.14 (s, 2H, $ROArH$), 6.70 and 6.63 (d each, $J_{HH} = 8.7$ Hz, 4H and 2H, $-OArH_2$), 6.54 (s, 4H, $ROArH$), 5.40 (s, 1H, $HOAr$), 4.86 (m, 2H, OCH_2CH_2O), 4.45 and 3.32 (d each, $J_{HH} = 12.4$ Hz, 4H each, $ArCH_2H_2Ar$), 4.28 (m, 2H, OCH_2CH_2O), 4.13 (s, 8H, OCH_2CH_2O), 1.36 (s, 18H, $HOAr-t-C_4H_9$ and $ROAr-t-C_4H_9$), 0.82 (s, 18H, $ROAr-t-C_4H_9$). FAB MS (m/z): 1092.5. *Anal. Calcd.* for **5b** ($C_{77}H_{100}O_{18}$): C, 77.99; H, 7.37%. *Found*: C, 77.91; H, 7.52%.
- 4b**: 1H -NMR spectrum (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 and 7.86 (s each, 1H and 2H, $-CH=N$), 7.38 (d, $J_{HH} = 8.7$ Hz, 4H, $-OArH_2$), 7.20 (s, 2H, $HOArH$), 7.18 (s, 2H, $ROArH$), 6.73 (d, $J_{HH} = 8.7$ Hz, 4H, $-OArH_2$), 6.62 (d, $J_{HH} = 2.4$ Hz, 2H, $ROArH$), 6.52 (d, $J_{HH} = 2.4$ Hz, 2H, $ROArH$), 6.32 (s, 1H, $HOAr$), 6.13 (d, $J_{HH} = 8.8$ Hz, 2H, $ROArH$), 6.02 (d, $J_{HH} = 8.8$ Hz, 2H, $ROArH$), 4.92 and 3.32 (d each, $J_{HH} = 13.0$ Hz, 4H, $ArCH_2H_2Ar$), 4.56 (m, 2H, OCH_2CH_2O), 4.33 and 3.23 (d each, $J_{HH} = 13.0$ Hz, 4H, $ArCH_2H_2Ar$), 4.28-4.02 (m, 10H, OCH_2CH_2O), 3.74 (m, 4H, $CH=NCH_2CH_2N$), 3.64 (m, 2H, $CH=NCH_2CH_2N$), 2.83 (m, 4H, $CH=NCH_2CH_2N$), 2.59 (m, 2H, $CH=NCH_2CH_2N$), 1.39 (s, 9H, $HOAr-t-C_4H_9$), 1.36 (s, 9H, $ROAr-t-C_4H_9$), 0.83 (s, 18H, $ROAr-t-C_4H_9$). *Anal. Calcd.* for **4b** ($C_{77}H_{100}N_4O_7$): C, 78.01; H, 7.82; N, 4.73%. *Found*: C, 77.95; H, 7.66; N, 4.77%.
- 5b**: 1H -NMR spectrum (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 and 8.23 (s each, broad, 4H and 2H, $ArCH_2NH_3^+Cl^-$), 7.79 (d, $J_{HH} = 8.6$ Hz, 4H, $-OArH_2$), 7.36 (d, $J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, $-OArH_2$), 7.14 (s, 2H, $HOArH$), 7.10 (s, 2H, $ROArH$), 6.92 (d, $J_{HH} = 8.7$ Hz, 4H, $-OArH_2$), 6.54 (m, 6H, $ROArH$ and $-OArH_2$), 6.12 (s, 1H, $HOAr$), 4.56 and 3.30 (d each, $J_{HH} = 13.3$ Hz, 4H, $ArCH_2H_2Ar$), 4.55-4.40 (m, 14H, OCH_2CH_2O , $ArCH_2N$ and $ArCH_2H_2Ar$), 4.20-3.98 (m, 6H, OCH_2CH_2O , $ArCH_2N$), 3.70 (s, br, 2H, NCH_2CH_2N), 3.41-3.10 (m, 10H, NCH_2CH_2N), 3.25 (d, $J_{HH} = 13.0$ Hz, 2H, $ArCH_2H_2Ar$), 1.34 (s, 9H, $HOAr-t-C_4H_9$), 1.32 (s, 9H, $ROAr-t-C_4H_9$), 0.82 (s, 18H, $ROAr-t-C_4H_9$). *Anal. Calcd.* for **5b** ($C_{77}H_{100}N_4O_7Cl$): C, 69.15; H, 7.69; N, 4.19%. *Found*: C, 69.19; H, 7.76; N, 4.16%.
- Crystal data for **5a**, $C_{77}H_{100}N_4O_7Cl_2(OH)_2 \cdot (CH_3OH)(H_2O)_5$, $M = 1368.7$, monoclinic, space group $C2/c$, $Z = 8$, $a = 43.6552$ (14), $b = 15.9085$ (5), $c = 25.1856$ (7) Å, $\beta = 109.4630$ (10)°, $V = 16491.6$ (9) Å³, $D_c = 1.119$ g cm⁻³, 23606 unique data, $R1 = 0.1355$, $wR2 = 0.3402$.
- Zhong, Z.; Ikeda, A.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11906.
- Oueslati, L.; Abidi, R.; Amri, H.; Thuéry, P.; Nierlich, M.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1685.
- A solution of **5a** (0.0250 M) and a solution of **5b** (0.0083 M) in $DMSO-d_6$ and in a mixture of $CDCl_3$ and CD_3OD , respectively, were prepared. To a solution of a ligand in each NMR tube was added 0.0-4.0 equivalents of 0.1 M anion salts. Spectra were recorded every 24 hours until the complexation reached the equilibrium. The result of the experiment was a plot of displacement in chemical shift as a function of the amount of added anion. The program EQNMR was then used to analyse the resulting titration curves and calculate stability constant values for 1:1 anion complexes in M^{-1} . Titration experiments were repeated twice with at least 12 data points for each anion.
- Hynes, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311.

17. Schmit, P.; Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Sheen, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1840.

Supplementary Material

Crystallographic data for **5a** are available upon request from the editorial office.

Scheme 1. Synthetic procedure of compounds **5a** and **5b**.



Design and Synthesis of Tripodal Aza Crown Ether Calix[4]arenes: Anion Binding Studies and Role of Counteranions towards Anion Binding Ability

Thawatchai Tuntulani,^{a,*} Sirilux Poompradub,^a Praput Thavornnyutikarn,^a Nongnui Jaiboon,^a Vithaya Ruangpornvisuti,^a Narongsak Chaichit,^b Zouhair Asfari^c and Jacques Vicens^c

^a*Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand*

^b*Department of Physics, Faculty of Science, Thammasat University at Rangsit, Pathumthani 12121, Thailand*

^c*ECPM, Group de Chimie des Interactions Moléculaires Spécifiques, associé au CNRS, 25, rue Becquerel,*

F-67087 Strasbourg Cedex 2, France

Introduction

During the past decade, chemists have synthesized many types of anion receptors and studied their anion binding properties as appeared in recent review articles.¹⁻⁷ Anion receptors can be subdivided into two classes: positively charge and electroneutral anion hosts. The anion binding role of macrocyclic compounds such as cryptands can be dated back to the early year of anion recognition studies. Park and his coworkers have demonstrated that the preorganized molecular cages so called katapinands can encapsulate halide anions into the cavity.⁸ The selectivity towards a particular anion can be controlled by the lengths of the alkyl spacers. Later, Lehn and colleagues have found that macrobicyclic and macrotricyclic polyamine ligands can selectively bind Cl^- and N_3^- , respectively.⁹⁻¹¹

Recently, receptors containing two individual recognition units, one for a cation and one for an anion have attracted chemist attention.¹² Applications of such receptors may be found in metal-controlled anion sensing devices. Reinhoudt and coworkers have synthesized an elegant calix[4]arene derivative with cation binding ester groups on the lower rim and anion binding urea on the upper rim. The compound can efficiently bind Cl^- in the presence of Na^+ .¹³ Beer and coworkers have synthesized a number of ditopic receptors that can undergo selective ion pair recognition. Rhenium(I) bipyridyl amide crown ether receptors were found to complex KCl ion pairs.¹⁴ A tripodal tris(amido benzo-15-crown-5) ligand was found to cooperatively bind chloride, iodide and perchlorate anions via co-bound crown ether complexed sodium cations.¹⁵ Later, a heteroditopic bis(calix[4]arene) ferrocene receptor was

found to give a significant electrochemical response to bromide anions in the presence of Li ion.¹⁶

Reinhoudt and coworkers have shown that the tripodal urea podand derivatized form tris(2-amino)ethylamine, **tren**, can bind H_2PO_4^- selectively by hydrogen bonding.¹⁷ Recently, polyaza crown ether derivatives of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene have been synthesized in our lab. The ammonium derivatives were found to form complexes with CO_3^{2-} , NO_3^- , AsO_4^{3-} and Cl^- in a different extent.¹⁸ It is of interest to expand the cavity of our compounds to three dimension by combining the calix[4]arene framework with the cage constructing unit such as tris(2-amino)ethylamine, **tren**, to synthesize a compound that has great potential to bind metal ions and anions cooperatively. We report herein the synthesis of the tripodal-amine capped benzo crown *p*-*tert*-butylcalix[4]arenes, **5a** and **5b**. The complexation of **5a** and **5b** towards anions has been studied in the presence of various counteranions in order to understand the role of cations towards anion binding ability.

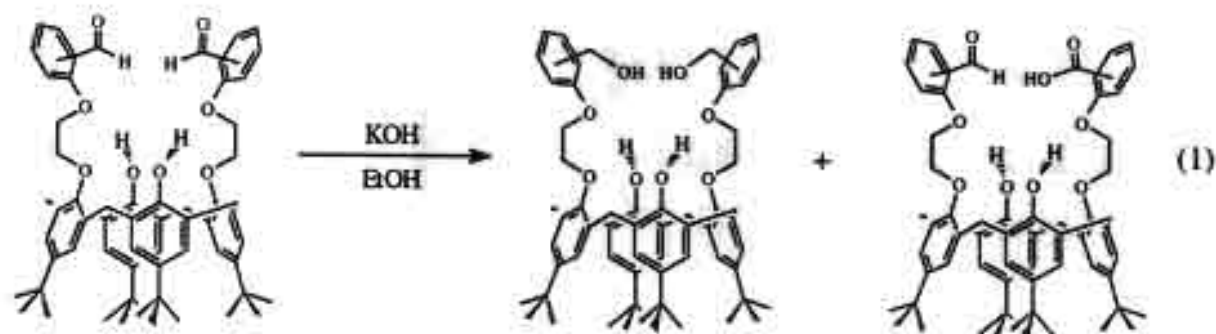
Results and Discussion

Design, synthesis and characterization. Our desired receptors must contain both cation and anion binding site. Ammonium groups and crown ether are well-known to bind anions via electrostatic interactions and cations via coordination bond, respectively. In this paper, we employ *p*-*tert*-butylcalix[4]arene as a supramolecular building block. Three ethoxy benzaldehyde groups have been attached to the calix[4]arene unit to form a crown ether-like cation ionophore. Subsequent reactions of trialdehyde calix[4]arene with tris(2-amino)ethylamine generated tripodal ammonium receptor unit for binding anions. Compounds **5a** and **5b** thus possess both metal ion and anion ionophores next to each other separating by a spacer such as benzene unit. Both **5a** and **5b** can thus possibly exhibit appealing host-guest chemistry with both metal ions and anions.

Scheme 1

The synthesis of compounds **5a** and **5b** was carried out as shown in Scheme 1. Substitution reactions of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene with 3.0 equiv. of 2-(2'-bromoethoxy) benzaldehyde, **1a**, and 4-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde, **1b**, respectively, were carried out in the presence of a base to produce trialdehyde precursors, **3a** and **3b**, for preparing the tripodal amine capped calix[4]arene. The synthesis of **3a** was reported previously in

acetonitrile using K_2CO_3 as base.¹⁹ This reaction gave only 6% yield of the desired trialdehyde derivative. Furthermore, substitution reactions using K_2CO_3 always gave the dialdehyde derivatives, **2a** and **2b**, in high yields.^{20,21} Since then, a number of bases and solvents have been employed to optimize the yields of the desired products. However, it was found that reactions in the presence of strong bases such as KOH underwent Cannizzaro reactions and gave both alcohol and carboxylic acid derivatives instead (Eq. 1).²² Finally, we found that reactions using BaO in DMF gave higher yields of trialdehyde calix[4]arenes, **3a** (21%) and **3b** (46%), than those of dialdehyde calix[4]arenes, **2a** (20%) and **2b** (2%). It should be noted that the yield of **3b** was twice as much as that of **3a** probably due to the less steric hindrance of the *para* isomer facilitating the substitution reaction. The 1H -NMR spectrum of **3a** showed $(C=O)H$ at 10.41 and 9.74 ppm and at 9.76 and 9.68 ppm for **3b** in 1:2 integral ratio. FAB MS and elemental analysis results of **3a** and **3b** were agreeable with the proposed structure.



Condensation reactions of **3a** and **3b** with 1.1 equivalents of *tris*(2-amino)ethylamine in a mixture of CH_3CN and CH_2Cl_2 (high dilution) precipitated imines or Schiff base products, **4a** (95%) and **4b** (97%). The signals due to $(C=O)H$ proton disappeared, and the signals due to $RN=CH$ protons showed at 8.83 and 8.93 ppm in the 1H -NMR spectrum of **4a** and at 8.07 and 7.68 ppm for **4b**. FAB MS and elemental analysis results were pertinent to the proposed structures. Reduction of **4a** and **4b** by 20 equivalents of $NaBH_4$ in CH_2Cl_2 and subsequent protonation with HCl/CH_3OH (0.74% v/v) yielded ammonium derivatives, **5a** (86%) and **5b** (95%), which showed very broad signals in the 1H -NMR spectrum due to the effect of positive charges. Signals due to $ArCH_2NH_2^+CH_2-$ appeared at 9.78 and 9.39 ppm with an integral ratio of 2:1 for **5a** and at 8.71 and 8.23 ppm for **5b**. Although, mass spectra of **5a** and **5b** showed a strong signal at m/z 1192.1 corresponding to the molecular weight of the neutralized species. Nevertheless, elemental analysis result agreed with the proposed structures. It is interesting that the position of $(C=O)H$, $RN=CH$ and $ArCH_2NH_2^+CH_2-$ protons in **3a-5a** appear more downfield than those of **3b-5b** probably due to the effect of

magnetic anisotropy of the adjacent phenyl ring. Neutralization of **5a** and **5b** with NaOH in methanol provided the neutral tripodal-amine capped benzocrown calix[4]arene, **6a** (72%) and **6b** (80%). Spectroscopic and elemental analysis results of **6a** and **6b** agreed well with the proposed structures.

The solid state structure of compound **5a** was determined by X-ray crystallography (Figure 1). The structure was solvated by one molecule of CH₃OH and two molecules of H₂O. The phenyl rings of the calix[4]arene unit is in a pinched cone conformation. Interestingly, one of the ethoxy benzyl chains connecting to the tren unit threads through the cavity of the other two ethoxy benzyl chains. This structure resembles a self-threaded rotaxane derivatised from two homooxacalix[3]arenes.²³ Recently, Vicens and colleagues have also reported a similar structure of tripodal calix[4](azo)crowns.²⁴ Although suitable crystals of **5b** for X-ray analysis cannot be obtained, the ¹H NMR spectrum of **5b** suggests a more symmetrical orientation of the glycolic chains. Difference in structure and size of the cavity of **5a** and **5b** lead to the different in anion binding ability, *vide infra*.

Figure 1

Anion binding studies. Charge and geometry of anions were considered in our investigation. Therefore, we chose to investigate spherical anions (F⁻, Br⁻ and I⁻), trigonal planar anions (AsO₂⁻ and CO₃²⁻) and tetrahedral anions (H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻, SO₄²⁻ and PO₄³⁻). ¹H NMR (200 MHz) titrations were employed in complexation studies of **5a** and **5b** towards anions. NMR titrations for **5a** were carried out in DMSO-*d*₆ due to the great solubility of **5a** and anion salts in that solvent. The compound **5b**, however, were not soluble in DMSO-*d*₆ but soluble in CDCl₃. Anion salts dissolved quite well in CD₃OD. The NMR titrations for **5b** were thus carried out in the mixture of CDCl₃ and CD₃OD.

Although excess NaF and Na₂SO₄ was added to solutions of **5a** and **5b**, no chemical shift displacement of any signals in NMR spectra was observed. The result shows that F⁻ and SO₄²⁻ cannot form complexes with **5a** and **5b**. This is probably due to the size of F⁻ and SO₄²⁻ which is not appropriate for the ligand cavity.

In case of anions such as AsO₂⁻, CO₃²⁻, PO₄³⁻, HPO₄²⁻ and H₂PO₄⁻ (using sodium salts), we observed interesting phenomena when complexation studies of ligand **5a** were performed. Upon increasing the mole ratio of anions, white solids precipitated from the mixture of **5a** and AsO₂⁻, CO₃²⁻ and PO₄³⁻. Therefore, NMR titrations cannot be completed with these anions and the association constants cannot be calculated. However, the solution

of **5a** and HPO_4^{2-} and H_2PO_4^- did not precipitate white solids. Upon addition of HPO_4^{2-} and H_2PO_4^- into the solution of **5a**, moderate upfield shifts of the signal $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ at δ 9.39 and 9.78 ppm were observed. Nevertheless, when the anion ratio increased the spectrum changed to the same as that of the neutral compound (**6a**) implying that the deprotonation of **5a** took place upon complexing HPO_4^{2-} and H_2PO_4^- . Association constants of the complexes of **5a** with HPO_4^{2-} and H_2PO_4^- thus cannot be calculated.

The complexation studies of **5b** towards AsO_2^- , CO_3^{2-} and PO_4^{3-} were also carried out. It was found that complexation occurred along with the deprotonation to give the neutral compound **6b**. Therefore, the association constants for these complexes cannot be calculated. Although addition of Na_2HPO_4 into ligand **5b** causes the displacement of the aromatic signal (at 6.5–8.0 ppm) of **5b**, Na_2HPO_4 cannot be completely dissolved into solution. The association constant of the complex of **5b** and HPO_4^{2-} cannot be determined correctly. Furthermore, upon addition of excess $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ to a solution of **5b**, no chemical shift displacement in the NMR spectra was observed. The result shows that **5b** cannot form a complex with H_2PO_4^- .

Upon addition of NaBr, NaI and NaNO_3 to the solutions of **5a**, moderate upfield shifts of the signal $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ at δ 9.39 and 9.78 ppm and slightly shifts of aromatic regions at δ 7.00–8.00 ppm were observed in the ^1H -NMR spectra. This indicates that anions form complexes with **5a** in the cavity of the tripodally capped unit using the electrostatic interactions. Job's plots indicated that **5a** formed complexes with these anions in a 1:1 fashion. The association constants were obtained from the resulting titration curves using the program EQNMR²⁵ and the values are presented in Table 1.

Table 1

In case of **5b**, the signal of the $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ protons in ligand **5b** disappeared because the protons on ammonium position exchanged with CD_3OD . Nevertheless, the moderate downfield shift of protons on *para* position of $-\text{CH}_2\text{ArH}_a$ and ROArH_b was monitored upon addition of various ratios of NaBr, NaI and NaNO_3 . The interaction that occurred between host **5b** and guests such as Br^- , I^- and NO_3^- was electrostatic interaction and hydrogen bonding. Job's plots indicated that **5b** also formed complexes with anions in a 1:1 ratio. The association constants of the various anions calculated by the program EQNMR were shown in Table 1. It is found that using Na^+ as counteranion **5a** and **5b** form

complexes with Br^- , I^- and NO_3^- and the stability of the complexes varies as $\text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{Br}^-$. This must stem from the fact that both electrostatic and hydrogen bonding interactions are presented in the case of NO_3^- while Br^- and I^- have only electrostatic interactions with **5a** and **5b**. It should also be noted that the interaction of **5a** towards NO_3^- is stronger than that of **5b**. The results indicate that **5b** possess a bigger cavity for anion binding.

We are also interested in the effects of metal ions towards anion binding. Upon addition of tetrabutylammonium and potassium salts of Br^- and I^- to **5a** moderate upfield shifts of the signal $\text{ArCH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2^-$ at δ 9.39 and 9.78 ppm and to **5b** strongly downfield shifts of the signal $-\text{CH}_2\text{ArH}_a$ and ROArH_b at δ 7.38 and 6.93 ppm were observed in the ^1H -NMR spectra. The plot showing the relationship between chemical shifts of the signal due to $-\text{OArHCH}_2^-$ and concentrations of iodide anion in the presence of various countercations are depicted in Figure 2. Association constants of **5a** and **5b** towards Br^- , I^- and NO_3^- in the presence of various countercations such as Bu_4N^+ and K^+ calculated by the program EQNMR are collected in Table 1.

Figure 2

With Bu_4N^+ as countercation, **5a** and **5b** can form more stable complexes with I^- . However, the stability of **5b** towards I^- is higher than **5a**. This signifies that the cavity of **5b** is more suitable for binding a big anion such as I^- . In the presence of K^+ , **5a** shows an increase in binding affinity towards Br^- by nearly 1.5 folds. On the other hand, Na^+ does not show any enhancement in anion binding ability of **5a**. The result suggests that the crown ether unit of **5a** prefers binding K^+ over Na^+ . A similar crown ether cavity found in biscalix [4]arene in which two molecules of calix[4]arene linked by four glycolic units has been reported to bind K^+ selectively.²⁶ From the crystal structure of **5a**, it is also possible that an alkali metal ion can coordinate to the crown ether unit and induces the structural reorganization of **5a** to be more appropriate for binding anions (Scheme 2). Interestingly, the binding ability of **5b** towards Br^- and I^- decreases in the presence of Na^+ and K^+ . The observation in which the presence of alkali metal ions decreases the anion binding ability of **5a** and **5b** can be rationalised in term of the binding competition. Alkali metal ions (Na^+ or K^+) that cannot fit into the cavity size of the crown ether unit in **5a** or **5b** retain alkali metal-anion pairs and compete in binding with the tripodal ammonium unit of the ligands.

Scheme 2

Conclusion

In summary, we have synthesised two tripodal aza crown ether calix[4]arenes, **5a** and **5b**. We have studied anion complexation of **5a** and **5b** with various anions such as F^- , Br^- , I^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , AsO_2^- , HPO_4^{2-} and $H_2PO_4^-$ using Na^+ countercation. In case of basic anionic guests such as AsO_2^- , CO_3^{2-} and PO_4^{3-} , two phenomena have occurred. The first one is complexation and the second one is deprotonation. We, therefore, cannot calculate the stability constants of these complexes. This is the most crucial defect of anion hosts using ammonium receptors. However, the main advantage of using the electrostatic interaction for anions is the various choice of solvent can be chose, unlike the hydrogen bonding interaction which depended on the solvent employed. Our results also show the effect of K^+ ion towards anion binding of **5a** and **5b** and also demonstrate an example of metal ion controlled anion binding receptors.

Experimental Section

Analytical instruments. The 1H -NMR spectra were recorded on a Bruker ACF 200 MHz nuclear magnetic resonance spectrometer and 400 MHz on a Bruker DRX 400 spectrometer. In all cases, samples were dissolved in deuterated chloroform or methyl sulfoxide, and chemical shifts were recorded using a residual proton signal as internal reference.

Elemental analyses were analyzed on a Perkin Elmer CHON/S analyzer (PE2400 series II). Mass spectra were determined using VG-Analytical ZAB HF Mass Spectrometer. The ESI-TOF mass spectra were obtained from a Micromass LCT Mass Spectrometer and the electrospray ion trap mass spectra were recorded on a Bruker Mass Spectrometer. Melting points were taken on an Electrothermal 9100 apparatus. The FT-IR spectra were recorded on a Nicolet Impact 410 FT-IR spectrophotometer.

Materials for synthesis. All materials and reagents were standard analytical grade, purchased from BDH, Fluka, J.T. Baker or Merck, and used without further purification. Commercial grade solvents such as acetone, dichloromethane, ethyl acetate, hexane and methanol were distilled and stored over 4 Å molecular sieves. DMF was dried according to

the published procedure and distilled before used.²⁷ Chromatographic separations were performed on silica gel column (kieselgel 60, 0.063-0.200 mm, Merck). Thin layer chromatography (TLC) was carried out using silica gel plates (kieselgel 60 F₂₅₄, 1 mm, Merck). 2-(2'-Bromoethoxy)benzaldehyde, **1a**,²⁸ 4-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde, **1b**,²¹ and *p*-*tert*-butylcalix[4]arene²⁹ were prepared according to the literature.

Preparation of 25,26,27-tri((2-ethoxy)benzaldehyde-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, **3a and 25,26,27-tri((4-ethoxy)benzaldehyde-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, **3b**.** Into a 250-mL two-necked round bottom flask equipped with a magnetic bar and a reflux condenser, a mixture of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (6.05 g, 9.34 mmol), barium oxide (5.20 g, 33.90 mmol) and dry DMF (150 mL) was stirred for 1 hour. Into this mixture, 2-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde, **1a**, (6.56 g, 28.64 mmol) in DMF (50 mL) was then added dropwise through an addition funnel. The mixture was stirred and heated at 70 °C under nitrogen atmosphere for 7 days. The reaction was allowed to cool to room temperature, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give an orange-brown residue. The residue was dissolved in dichloromethane and it was then added 3M hydrochloric acid until the pH of the solution reached 1. The organic phase was separated, and the aqueous layer was extracted again with dichloromethane. The combined organic layer was dried over sodium sulfate anhydrous. After filtration of sodium sulfate, the solvent was removed to give an oily orange-brown residue. The residue was redissolved in a minimum amount of dichloromethane. The orange-brown solution was eluted through a silica gel column with dichloromethane as eluent. The 25,26,27-tri((2-ethoxy)benzaldehyde-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, **3a**, eluted out of the column after 25,27-di((2-ethoxy)benzaldehyde-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, **2a**. White needle crystals of **3a** can be obtained by adding CH₃OH into its (CH₂Cl₂) solution (2.17 g, 21%).

In a similar manner to **3a**, the reaction between *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (7.03 g, 10.83 mmol) and 4-(2'-bromoethoxy)benzaldehyde (7.42 g, 32.63 mmol) in dry DMF (50 mL) resulted in compounds **2b** (0.20 g, 2%) and **3b** (5.53 g, 46%).

3a: ¹H-NMR spectrum (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.41 and 9.74 (s each, 2H and 1H, -Ar(C=O)H); 7.63-6.32 (m, 20H, aromatic protons); 5.22 (s, 1H, ArOH); 4.90, 4.42 and 4.16 (m, 12H, -OCH₂CH₂O-); 4.24 and 3.29 (m, 4H each, ArCH_AH_BAr); 1.36-0.82 (m, 36H, -Ar-*t*-C₄H₉). FAB MS (*m/z*): 1092.5. *Anal. Calcd.* for **4a** (C₇₇H₈₀O₁₀): C, 77.99; H, 7.37. *Found:* C, 78.11; H, 7.17.

3b: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.76 and 9.68 (s each, 2H and 1H, $-\text{Ar}(\text{C}=\text{O})\text{H}$), 7.57 and 7.43 (d each, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 4H and 2H, $-\text{OArH}_a$), 7.19 (s, 2H, HOArH), 7.14 (s, 2H, ROArH), 6.70 and 6.63 (d each, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 4H and 2H, $-\text{OArH}_b$), 6.54 (s, 4H, ROArH), 5.40 (s, 1H, HOAr), 4.86 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.45 and 3.32 (d each, $J_{\text{H-H}} = 12.4$ Hz, 4H each, $\text{ArCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4.28 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.13 (s, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.36 (s, 18H, $\text{HOAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ and $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$), 0.82 (s, 18H, $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$). MALDI-TOF MS (m/z): 1093.6. *Anal. Calcd.* for **3b** ($\text{C}_{77}\text{H}_{80}\text{O}_{10}$): C, 77.99; H, 7.37. *Found:* C, 77.91; H, 7.52.

Preparation of 25,26,27-*N,N',N''*-tri-((2-ethoxy)benzyl)ethylenetriimine-*p*-tert-butylcalix[4]arene, 4a, and 25,26,27-*N,N',N''*-tri-((4-ethoxy)benzyl)ethylenetriimine-*p*-tert-butylcalix[4]arene, 4b. Into a 500-mL two-necked round bottom flask equipped with a magnetic bar and a reflux condenser, a mixture of **3a**, (1.00 g, 0.92 mmol) and acetonitrile (250 mL) was stirred. tris(2-amino)ethylamine (0.16 g, 1.10 mmol) in dichloromethane (10 mL) and acetonitrile (50 mL) was then added dropwise through an addition funnel over 30 minutes. The mixture was refluxed under nitrogen atmosphere for 8 hours. White solid precipitated from the solution. The mixture was allowed to cool to room temperature and filtered. The white solid residual of **4a** was washed with acetonitrile and dried *in vacuo* (1.03 g, 95 %).

Compound **4b** was synthesized from the reaction between **3b** (3.05 g, 2.79 mmol) and tris(2-aminoethyl)amine (0.50 g, 3.43 mol) in acetonitrile (250 mL). (3.23 g, 97%)

4a: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.93 and 8.83 (s each, 1H and 2H, $-\text{CH}=\text{N}-$); 7.91-6.45 (m, 20H, aromatic protons); 5.30 (s, 1H, $-\text{ArOH}$); 5.16, 4.53 and 4.04 (m, 12H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2.89 (m, 12H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 4.39 and 4.33, 3.39 and 3.32 (d each, 2H each, $J_{\text{H-H}} = 13$ Hz, $\text{ArCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$); 1.36, 1.27 and 0.79 (s each, 9H, 9H and 18H, $\text{ROAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$ and $\text{HOAr-}t\text{-C}_4\text{H}_9$). FAB MS (m/z): 1185.7 *Anal. Calcd.* for **4a**· H_2O ($\text{C}_{77}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{O}_8$): C, 76.84; H, 7.87; N, 4.65. *Found:* C, 76.70; H, 7.61; N, 4.24.

4b: $^1\text{H-NMR}$ spectrum (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.07 and 7.86 (s each, 1H and 2H, $-\text{CH}=\text{N}$), 7.38 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 4H, $-\text{OArH}_a$), 7.20 (s, 2H, HOArH), 7.18 (s, 2H, ROArH), 6.73 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 4H, $-\text{OArH}_b$), 6.62 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 2H, ROArH_a), 6.52 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 2H, ROArH_b), 6.32 (s, 1H, HOAr), 6.13 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 2H, ROArH), 6.02 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 2H, ROArH), 4.92 and 3.32 (d each, $J_{\text{H-H}} = 13.0$ Hz, 4H, $\text{ArCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4.56 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.33 and 3.23 (d each, $J_{\text{H-H}} = 13.0$ Hz, 4H, $\text{ArCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4.28-4.02 (m, 10H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.74 (m, 4H, $\text{CH}=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.64 (m, 2H, $\text{CH}=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.83 (m, 4H,

CH=NCH₂CH₂N), 2.59 (m, 2H, CH=NCH₂CH₂N), 1.39 (s, 9H, HOAr-*t*-C₄H₉), 1.36 (s, 9H, ROAr-*t*-C₄H₉), 0.83 (s, 18H, ROAr-*t*-C₄H₉). MALDI-TOF MS (*m/z*): 1184.6 *Anal. Cald.* for **4b** (C₇₇H₉₂N₄O₇): C, 78.01; H, 7.82; N, 4.73. *Found*: C, 77.95; H, 7.66; N, 4.77.

Preparation of 25,26,27-*N,N',N''*-tri((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene·4HCl, 5a and 25,26,27-*N,N',N''*-tri((4-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene·4HCl, 5b. Into a 500-mL one-necked round bottom flask equipped with a magnetic bar and a reflux condenser, **4a** (1.00 g, 0.84 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (50 mL). The solution was added excess sodium borohydride (0.63 g, 0.02 mmol) and stirred overnight under nitrogen atmosphere. A copious amount of deionized water was then added to destroy excess sodium borohydride. The organic phase was separated and washed again with deionized water until the pH of the aqueous layer became neutral. The combined organic layer was dried over sodium sulfate anhydrous. After filtration of sodium sulfate, the solvent was removed to dryness. The solid residue was dissolved in a minimum amount of methanol and acidified with 0.74% V/V hydrochloric acid in methanol until the pH of the solution reach 1. Upon slow evaporation of the solvent, the white crystals of **5a** were precipitated (0.92 g, 81 %).

In a similar fashion, the reaction between **4b** (1.52 g, 1.283 mmol) and NaBH₄ (0.92 g, 24.35 mmol) in dry CH₂Cl₂ (300 mL) yielded **5b**. (1.44 g, 84%)

5a: ¹H-NMR spectrum (DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 9.78 and 9.38 (s each, broad, 4H and 2H, ArCH₂NH₂⁺Cl⁻); 7.86, 7.66, 7.57, 7.34 and 7.03 (m, 12H, *H_a*, *H_b*, *H_c* and *H_d*); 7.17 and 7.11 (s each, 2H each, ROAr*H* and HOAr*H*); 6.54 and 6.46 (s each, 2H each, ROAr*H*); 5.80 (s, 1H, ArOH); 5.13 (m, broad, 2H, OCH₂CH₂O); 4.62-4.39 (m, 6H, H₂N⁺CH₂-Ar and 4H, ArCH₂Ar); 4.18 (m, broad, 10H, OCH₂CH₂O and 4H, ArCH₂Ar); 2.82-2.75 (m, 12H, ⁺NHCH₂CH₂N⁺H₂); 1.30, 1.20 and 0.73 (s each, 9H, 9H and 18H, HOAr-*t*-C₄H₉ and ROAr-*t*-C₄H₉). ESI-TOF MS (*m/z*): 1192.1 *Anal. Cald.* for **5a**·4H₂O (C₇₇H₁₁₀N₄O₁₁Cl₄): C, 65.69; H, 8.44; N, 3.78. *Found*: C, 65.61; H, 7.87; N, 3.97.

5b: ¹H-NMR spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 and 8.23 (s each, broad, 4H and 2H, ArCH₂NH₂⁺Cl⁻), 7.79 (d, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, 4H, -OAr*H_a*), 7.36 (d, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, 2H, -OAr*H_a*), 7.14 (s, 2H, HOAr*H*), 7.10 (s, 2H, ROAr*H*), 6.92 (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 4H, -OAr*H_b*), 6.54 (m, 6H, ROAr*H* and -OAr*H_b*), 6.12 (s, 1H, HOAr), 4.56 and 3.30 (d each, *J*_{H-H} = 13.3 Hz, 4H, ArCH_A*H_B*Ar), 4.55-4.40 (m, 14H, OCH₂CH₂O, ArCH₂N and ArCH_A*H_B*Ar), 4.20-3.98 (m, 6H, OCH₂CH₂O, ArCH₂N), 3.70 (s, br, 2H, NCH₂CH₂N), 3.41-3.10 (m, 10H, NCH₂CH₂N), 3.25 (d, *J*_{H-H} = 13.0 Hz, 2H, ArCH_A*H_B*Ar), 1.34 (s, 9H, HOAr-*t*-C₄H₉), 1.32 (s, 9H, ROAr-*t*-

C_4H_9), 0.82 (s, 18H, ROAr-*t*- C_4H_9). MALDI-TOF MS (m/z): 1191.8 *Anal. Cald.* for 5b ($C_{77}H_{102}N_4O_7Cl_4$): C, 69.15; H, 7.69; N, 4.19. *Found*: C, 69.19; H, 7.76; N, 4.16.

Preparation of 25,26,27-*N,N',N''*-tri((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, 6a and 25,26,27-*N,N',N''*-tri((4-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, 6b. Into a 50-mL round bottom flask equipped with a magnetic bar, 25,26,27-*N,N',N''*-tri((2-ethoxy)benzyl)ethylenetetraamine-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene-4HCl, 6a, (0.10 g, 0.07 mmol) was dissolved in dry methanol (30 mL). NaOH solution (CH_3OH) was then slowly added until the pH of the solution reached 10. The reaction was stirred under nitrogen atmosphere for 1 hour. The solvent was subsequently removed under reduced pressure. The residue was redissolved in dichloromethane and extracted with deionized water until the aqueous phase contained no Cl⁻. The organic layer was then dried over sodium sulfate anhydrous and concentrated on a rotary evaporator. Upon slow evaporation of the solvent, the white solid of 6a precipitated (0.06 g, 72 %).

6a: ¹H-NMR spectrum (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.20 and 6.56 (s each, 4H, *t*-C(CH_3)₃ArHCH₂-); 7.47, 7.15, 6.93 and 6.25 (m, 12 H, -OArHOCH₂-); 5.19 (s, 1H, -ArOH); 4.98, 4.32, 4.03 and 3.86 (m, 12H, -OCH₂CH₂O-); 4.18 and 3.75 (d, 2H and 4H, $J_{H-H} = 14$ Hz, ArCH₂NR); 7.34 (t, 3H, H_c aromatic); 4.85, 4.45, 3.37 and 3.23 (d, 2H each, $J_{H-H} = 13$ Hz, ArCH_ACH_BAr); 2.66-1.99 (m, broad, 12H, RNCH₂CH₂NR); 1.41, 1.39 and 0.86 (s each, 9H, 9H and 18H, HOAr-*t*- C_4H_9 and ROAr-*t*- C_4H_9). FAB MS (m/z): 1191.7 *Anal. Cald.* for 6a ($C_{77}H_{98}N_4O_7$): C, 77.61; H, 8.29; N, 4.70. *Found*: C, 77.57; H, 7.85; N, 4.32.

6b: ¹H-NMR spectrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.18, 7.07, 7.05 and 7.01 (s each, 8H, *t*-C(CH_3)₃ArHCH₂-); 6.70-6.30 (m, 12 H, -OArHOCH₂-); 5.39 (s, 1H, -ArOH); 4.85-4.60 (m, 6H, -OCH₂CH₂O-, ArCH_AH_BAr); 3.27 (m, 2H, ArCH_AH_BAr); 3.74-3.45 (m, 6H, -OArCH₂N-); 2.86, 2.67, 1.92 (m, broad, 12H, RNCH₂CH₂NR); 1.32 and 0.83 (s each, 18H and 18H, HOAr-*t*- C_4H_9 and ROAr-*t*- C_4H_9). FAB MS (m/z): 1191.7 *Anal. Cald.* for 6b ($C_{77}H_{98}N_4O_7$): C, 77.61; H, 8.29; N, 4.70. *Found*: C, 77.57; H, 7.85; N, 4.32.

X-ray crystallography. The crystal of 5a (0.20 x 0.20 x 0.10 mm³) was mounted on the end of a hollow glass fiber approximately parallel to the long dimension of the crystal using cyanoacrylate glue. Preliminary examination and data collection were performed using MoK α X-radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) on Bruker AXS SMART area detector diffractometer. The collected data were reduced using the program SAINT.³⁰ Empirical absorption correction was done by the program SADABS.³¹ A total of 58283 reflections were measured within the θ range of 0.99-30.46°. The structure was solved by direct methods and refined

with anisotropic thermal parameters for all non-hydrogen atoms by full matrix least square using SHELX-97 package.³² All hydrogen atoms were found in different Fourier maps and were included in the refinement. Due to vibrational disorder of the solvent of crystallization, refinement converged with rather high *R* and *wR* values (0.1355 and 0.402, respectively).³³

¹H NMR titrations. Complexation of **5a** and **5b** towards various anions such as arsenite, bromide, carbonate, fluoride, hydrogen phosphate, dihydrogen phosphate, iodide, nitrate, sulfate and phosphate were studied employing ¹H NMR titrations. For **5a**, typically, a 0.0250 M solution of ligand **5a** (0.0836 g, 0.0625 mmol) in DMSO-*d*₆ (2.50 mL) was prepared. To 0.20 mL of this solution in NMR tubes were added 0.0–4.0 equivalents of 0.1000 M sodium salts (0.1500 mmol) in DMSO-*d*₆ (1.50 mL). In each NMR tube, the amount of DMSO-*d*₆ was then adjusted to the same quantity. For **5b**, typically, a 0.1000 M solution of a sodium salt (0.1500 mmol) in CD₃OD (1.50 mL) was prepared. Ligand **5b** was brought into the NMR tubes and 0.0–4.0 equivalents of 0.1000 M sodium salt were added. In each NMR tube, the amount of the solvents was adjusted to the same quantity. The spectra were recorded every 24 hours until the complexation reached the equilibrium. Job's plots between the complex concentration and the mole fraction of ligands and anions (Br[−], I[−] and NO₃[−]) indicated 1:1 ligand:anion complexes. The result of the experiment was a plot of displacement in chemical shift as a function of the amount of added anion, which was subjected to analysis by a non-linear curve-fitting method using the program EQNMR.²⁵ Titration experiments were repeated at least twice for each anion.

References

1. Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 486.
2. Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *213*, 79.
3. Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *199*, 181.
4. Snowden, T. S.; Anslyn, E. V. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 740.
5. Antonisse, M. M. G.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Commun.* **1998**, 443.
6. Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 71.
7. Schmidtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609.
8. Simmons, H. E.; Park, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2428.
9. Graf, E.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6403.
10. Lehn, J.-M.; Sonveaux, E.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4914.

11. Dietrich, B.; Guilhem, J.; Lehn, J.-M.; Pascard, C.; Sonveaux, E. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 91.
12. Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K. *Supramolecular Chemistry*, Oxford University Press: Oxford, U. K., 1999; pp.43-48.
13. Scheerder, J.; van Duynhoven, J. P. M.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1090.
14. Redman, J. E.; Beer, P. D.; Dent, S. W.; Drew, M. G. B. *Chem. Commun.* **1998**, 231.
15. Beer, P. D.; Hopkins, P. K.; McKinney, J. D. *Chem. Commun.* **1999**, 1253.
16. Cooper, J. B.; Drew, M. G. B.; Beer, P. D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2721.
17. Valiyaveetil, S.; Engbersen, J. F. J.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 900.
18. Rojsajakul, T.; Veravong, S.; Tumcharern, G.; Seangprasertkij-Magee, R.; Tuntulani, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4669.
19. Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V.; Tantikunwattana, N.; Ngampaiboonsombut, O.; Seangprasertkij-Magee, R.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3985.
20. Seangprasertkij, R.; Asfari, Z.; Arnaud, F.; Vicens, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1741.
21. Navakun, K.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. *J. Incl. Phenom.* **2000**, *38*, 113.
22. Sukwattanasinitt, M.; Rojanathanes, R.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. accepted for publication in *ScienceAsia*.
23. Zhong, Z.; Ikeda, A.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11906.
24. Oueslati, L.; Abidi, R.; Amri, H.; Thuéry, P.; Nierlich, M.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1685.
25. Hynes, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311.
26. Schmitt, P.; Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Sheen, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1840.
27. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1988; p 68.
28. Seangprasertkij, R.; Asfari, Z.; Arnaud, F.; Weiss, J.; Vicens, J. *J. Incl. Phenom.* **1992**, *14*, 141.
29. Gutsche, C. D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 234.
30. SAINT: *Data Integration Software*, Version 4.0; Bruker AXS, Inc.: Madison, U.S.A., 1997.
31. Sheldrick, G. M. SADABS: *Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1996.

32. Sheldrick, G. M. SHELXL97; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.
33. Crystal data for **5a**, $C_{77}H_{102}N_4O_7Cl_2(OH)_2 \cdot (CH_3OH)(H_2O)_2$, $M = 1368.7$, monoclinic, space group $C2/c$, $Z = 8$, $a = 43.6552$ (14), $b = 15.9085$ (5), $c = 25.1856$ (7) Å, $\beta = 109.4630$ (10)°, $V = 16491.6$ (9) Å³, $D_c = 1.119$ g cm⁻³, 23606 unique data, $R1 = 0.1355$, $wR2 = 0.3402$.

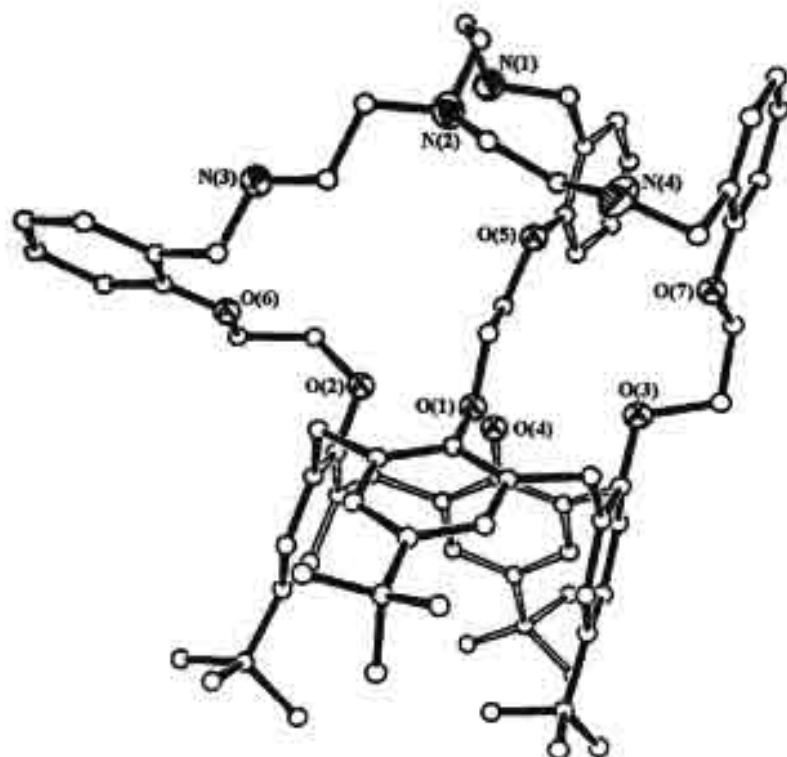


Figure 1. Crystal structure of **5a**. Hydrogen atoms were omitted for clarity.

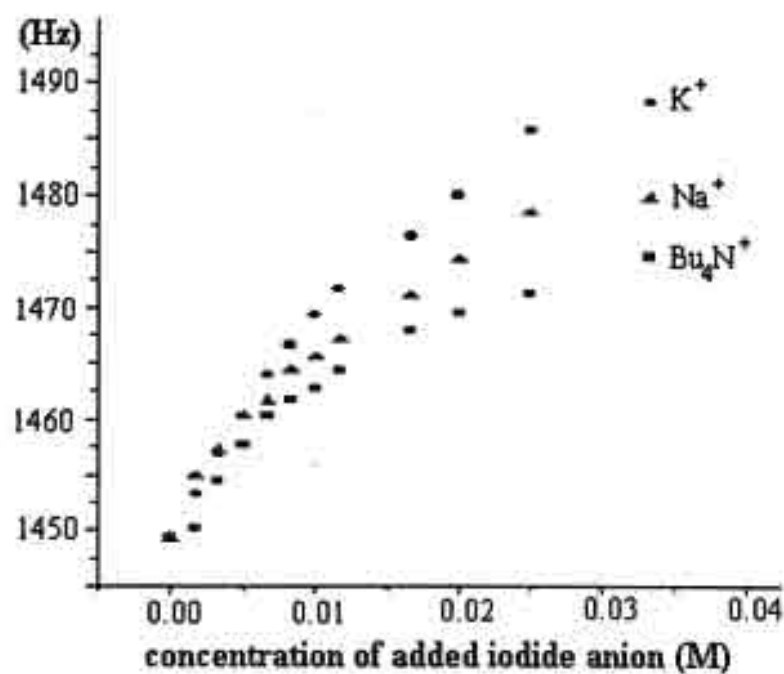
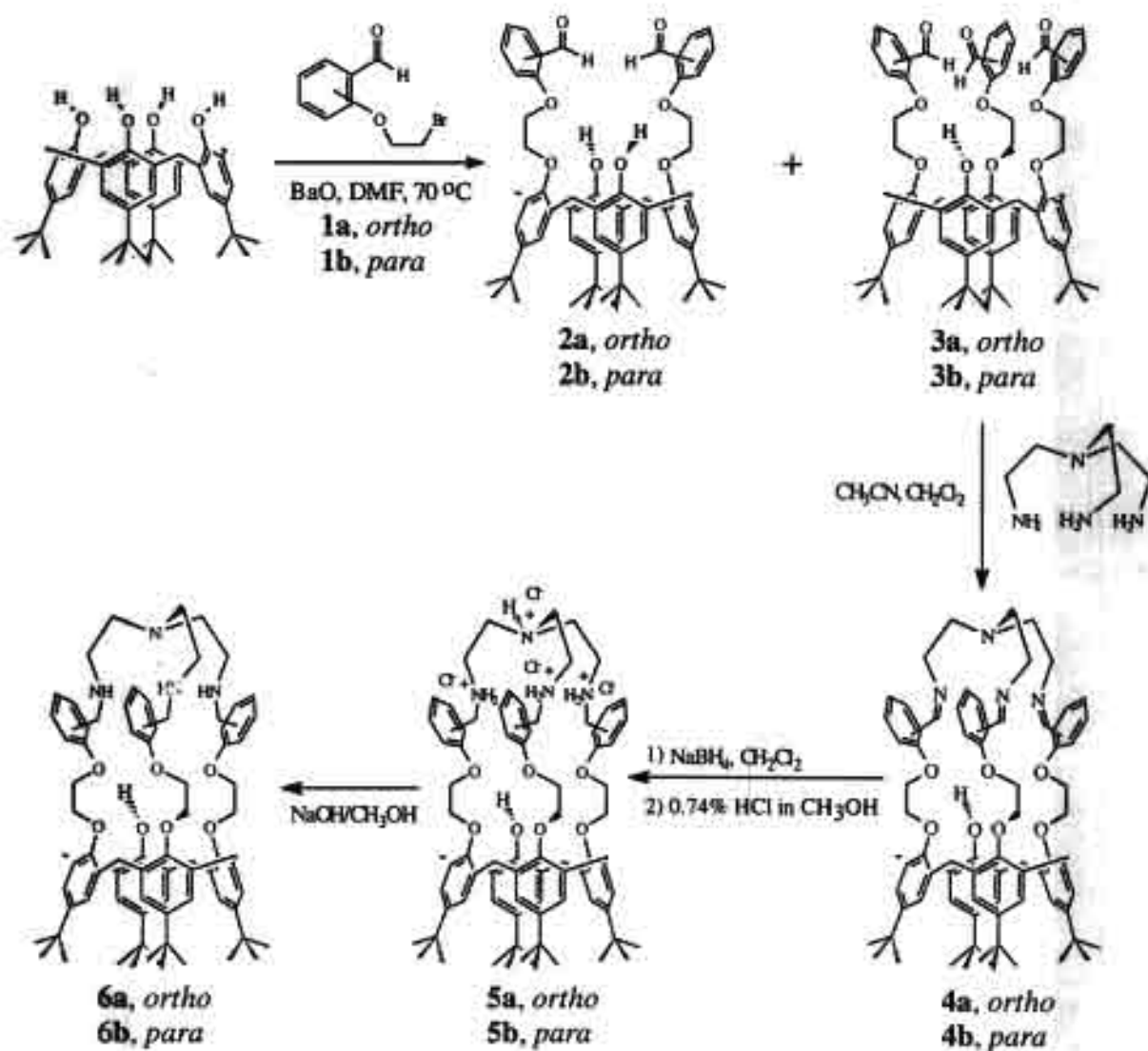


Figure 2. Titration curves of **5b** with I^- in the presence of Bu_4N^+ , Na^+ and K^+ .

Scheme 1. Synthetic procedure of compounds 5a and 5b.



Scheme 2. A metal ion can possibly induce the structural reformation of **5a** to bind an anion more efficiently.

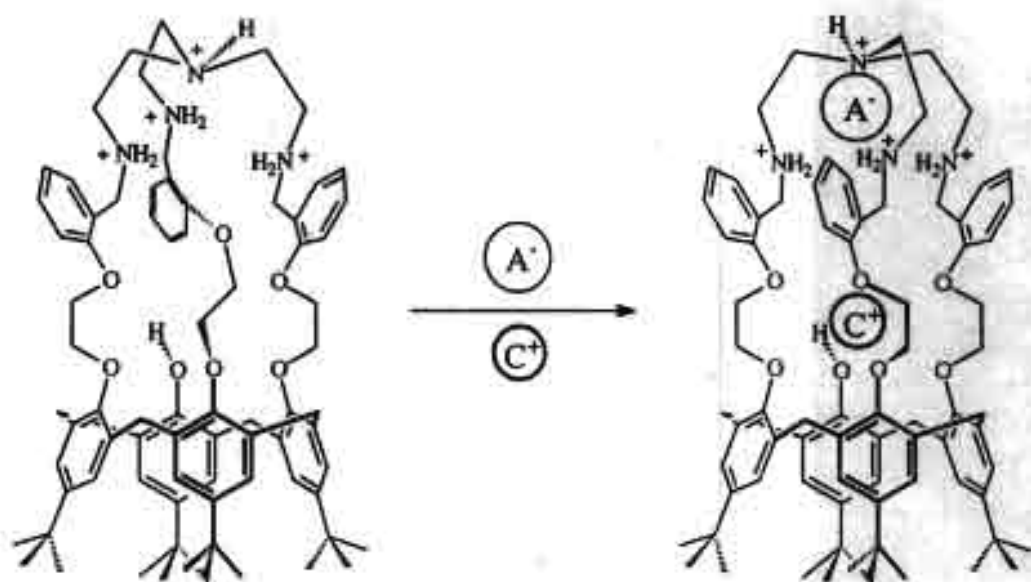


Table 1. Summary of association constants of ligands **5a** and **5b** towards various anions.^a

Metal	Anion	$K_{\text{assoc}} \text{ (M}^{-1}\text{)}$	
		5a	5b
None ^b	Br ⁻	84.2	76.5
Na ⁺	Br ⁻	58.6	53.0
K ⁺	Br ⁻	120.1	34.9
None ^b	I ⁻	108.9	137.9
Na ⁺	I ⁻	77.2	57.3
K ⁺	I ⁻	103.3	66.3
Na ⁺	NO ₃ ⁻	190.2	106.3

^aall experiments were carried out at 298 K; errors estimated to be less than 15%. ^bUsing Bu₄N⁺ as counteranion.

ภาคผนวก ข

ข้อมูลและรายละเอียดทางคริสตลोगราฟี่ของสาร 5a

Supporting Data

for

Aza crown ether calix[4]arenes containing cation and anion binding sites: effects of metal ions towards anion binding ability

Thawatchai Tuntulani,^{a,*} Sirilux Poompradub,^a Praput Thavornnyutikarn,^a Nongnuj Jaiboon,^a Vithaya Ruangpornvisuti,^a Narongsak Chaichit,^b Zouhair Asfari^c and Jacques Vicens^c

^a*Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand*

^b*Department of Physics, Faculty of Science, Thammasat University at Rangsit, Pathumthani 12121, Thailand*

^c*ECPM, Group de Chimie des Interactions Moléculaires Spécifiques, associé au CNRS, 25, rue Becquerel,*

F-67087 Strasbourg Cedex 2, France

	<u>Page</u>
Table 1S. Crystal data and structure refinement for 5a .	2
Table 2S. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for 5a .	3
Table 3S. Bond lengths [Å] for 5a .	7
Table 4S. Bond angles [°] for 5a .	9
Table 5S. Anisotropic displacement parameters for 5a .	11

Total of 14 pages.

Table 1S. Crystal data and structure refinement for **5a**.

Empirical formula	$C_{78}H_{112}Cl_2N_4O_{12}$
Formula weight	1368.67
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic, C2/c
Unit cell dimensions	$a = 43.6552(14)$ Å $b = 15.9085(5)$ Å $c = 25.1856(7)$ Å $\beta = 109.4630(10)^\circ$
Volume	$16491.6(9)$ Å ³
Z, Calculated density	8, 1.119 g/cm ³
Absorption coefficient	0.136 mm ⁻¹
F(000)	5976
Crystal size	0.40 x 0.40 x 0.40 mm
Theta range for data collection	0.99 to 30.46°
Limiting indices	$-56 \leq h \leq 60$, $-22 \leq k \leq 12$, $-34 \leq l \leq 31$
Reflections collected / unique	58283 / 23606 [R(int) = 0.0954]
Completeness to $\theta = 30.46$	94.2 %
Max. and min. transmission	0.9474 and 0.9474
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	23606 / 615 / 883
Goodness-of-fit on F^2	1.061
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.1355$, $wR2 = 0.3402$
R indices (all data)	$R1 = 0.3078$, $wR2 = 0.4380$
Extinction coefficient	$0.00088(15)$
Largest diff. peak and hole	1.134 and -0.476 e.Å ⁻³

Table 2S. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 5a.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	152(1)	1141(1)	4840(1)	72(1)
Cl(2)	-526(1)	2677(3)	2698(2)	191(2)
O(1)	1370(1)	1961(2)	5308(1)	44(1)
O(2)	934(1)	2450(2)	6015(1)	48(1)
O(1W)	1167(2)	1580(6)	2821(5)	197(7)
O(3)	1854(1)	458(2)	5750(1)	52(1)
O(2W)	1049(5)	2489(17)	3532(6)	540(30)
O(4)	1472(1)	1417(2)	6602(1)	62(1)
O(3W)	-207(2)	2785(6)	6618(4)	152(5)
O(5)	929(1)	14(2)	5106(1)	60(1)
O(4W)	402(3)	2454(12)	7428(4)	281(9)
O(6)	305(1)	3233(2)	5249(1)	56(1)
O(7)	1619(1)	-770(2)	4827(2)	74(1)
O(8)	748(2)	-842(3)	2176(2)	76(2)
N(1)	271(1)	-671(3)	4448(2)	58(1)
N(2)	325(1)	420(3)	3527(2)	63(1)
N(3)	19(1)	2404(3)	3869(2)	61(1)
N(4)	1106(1)	-49(4)	3293(2)	80(2)
C(1)	1311(1)	4484(3)	5955(2)	49(1)
C(2)	1439(1)	4713(3)	6525(2)	57(1)
C(3)	1413(1)	4136(3)	6911(2)	55(1)
C(4)	1253(1)	3354(3)	6768(2)	47(1)
C(5)	1257(1)	2728(3)	7221(2)	54(1)
C(6)	1570(1)	2240(3)	7461(2)	46(1)
C(7)	1777(1)	2373(3)	8007(2)	46(1)
C(8)	2066(1)	1937(3)	8250(2)	49(1)

Table 2S. (continued) Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 5a.

	x	y	z	U(eq)
C(9)	2148(1)	1349(3)	7906(2)	50(1)
C(10)	1955(1)	1195(3)	7350(2)	47(1)
C(11)	2071(1)	654(3)	6968(2)	53(1)
C(12)	2182(1)	1221(3)	6571(2)	45(1)
C(13)	2387(1)	1889(3)	6787(2)	54(1)
C(14)	2469(1)	2483(3)	6455(2)	52(1)
C(15)	2331(1)	2396(3)	5885(2)	51(1)
C(16)	2122(1)	1727(3)	5636(2)	48(1)
C(17)	1944(1)	1718(3)	5003(2)	52(1)
C(18)	1732(1)	2488(3)	4832(2)	45(1)
C(19)	1825(1)	3155(3)	4563(2)	51(1)
C(20)	1658(1)	3919(3)	4458(2)	57(1)
C(21)	1391(1)	4002(3)	4643(2)	49(1)
C(22)	1291(1)	3353(3)	4921(2)	42(1)
C(23)	1018(1)	3508(3)	5158(2)	46(1)
C(24)	1146(1)	3727(3)	5785(2)	41(1)
C(25)	1458(1)	2603(3)	5000(2)	40(1)
C(26)	1106(1)	3195(3)	6191(2)	38(1)
C(27)	1663(1)	1624(3)	7138(2)	46(1)
C(28)	2059(1)	1128(3)	5990(2)	44(1)
C(29)	1778(2)	4645(4)	4184(3)	80(2)
C(30)	2006(6)	5133(14)	4657(7)	430(30)
C(31)	1962(4)	4402(7)	3831(7)	211(11)
C(32)	1513(3)	5190(7)	3860(6)	210(10)
C(33)	1586(2)	5594(4)	6699(3)	77(2)
C(34)	1937(2)	5485(6)	7114(5)	103(5)

Table 2S. (continued) Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 5a.

	x	y	z	U(eq)
C(35)	1572(2)	6137(5)	6208(4)	125(5)
C(36)	1380(2)	6048(5)	7023(4)	80(4)
C(37)	2293(1)	2089(4)	8850(2)	61(2)
C(38)	2629(2)	2087(9)	8905(4)	219(11)
C(39)	2182(5)	2717(12)	9128(5)	390(20)
C(40)	2315(3)	1250(7)	9198(4)	153(9)
C(41)	2917(5)	3077(10)	7267(8)	350(20)
C(42)	2782(6)	3731(12)	6372(6)	380(20)
C(43)	2480(5)	3818(11)	6897(12)	370(30)
C(44)	2675(2)	3245(4)	6720(3)	70(2)
C(45)	1159(1)	1328(3)	4982(2)	54(1)
C(46)	1083(1)	763(3)	5392(2)	57(1)
C(47)	915(1)	-651(3)	5449(2)	65(2)
C(48)	1066(2)	-682(5)	6026(3)	111(3)
C(49)	1048(3)	-1418(6)	6315(4)	158(5)
C(50)	865(2)	-2067(5)	6062(4)	140(4)
C(51)	707(2)	-2033(4)	5500(3)	85(2)
C(52)	727(1)	-1325(3)	5182(2)	63(2)
C(53)	536(1)	-1295(3)	4555(2)	63(2)
C(54)	25(2)	-688(4)	3859(2)	72(2)
C(55)	170(2)	-411(4)	3413(2)	73(2)
C(56)	84(1)	1093(4)	3384(2)	66(2)
C(57)	234(2)	1935(4)	3626(2)	68(2)
C(58)	154(1)	3247(4)	4086(2)	64(2)
C(59)	-52(1)	3668(3)	4377(3)	56(1)
C(60)	-340(2)	4088(4)	4061(3)	77(2)

Table 2S. (continued) Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 5a.

	x	y	z	U(eq)
C(61)	-537(2)	4460(4)	4305(4)	90(2)
C(62)	-456(2)	4451(4)	4879(4)	85(2)
C(63)	-167(1)	4060(3)	5224(3)	70(2)
C(64)	28(1)	3647(3)	4960(2)	53(1)
C(65)	389(1)	3140(4)	5843(2)	59(1)
C(66)	608(1)	2401(3)	6057(2)	58(1)
C(67)	567(2)	508(4)	3247(2)	69(2)
C(68)	881(2)	122(4)	3606(2)	77(2)
C(69)	1417(2)	-504(5)	3659(3)	93(2)
C(70)	1335(2)	-1296(5)	3920(3)	77(2)
C(71)	1152(2)	-1920(6)	3586(3)	97(2)
C(72)	1073(2)	-2618(6)	3791(4)	112(3)
C(73)	1165(2)	-2748(5)	4397(4)	110(3)
C(74)	1351(2)	-2127(4)	4744(3)	82(2)
C(75)	1439(1)	-1407(4)	4513(3)	71(2)
C(76)	1787(2)	-947(4)	5414(3)	80(2)
C(77)	2026(2)	-265(3)	5657(3)	75(2)
C(78)	684(4)	-1050(11)	2314(6)	450(30)

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Table 3S. Bond lengths [Å] for 5a.

Atoms	Bond lengths (Å)	Atoms	Bond lengths (Å)
O(1)-C(25)	1.411(5)	C(5)-C(6)	1.514(7)
O(1)-C(45)	1.426(5)	C(6)-C(7)	1.385(6)
O(2)-C(26)	1.394(5)	C(6)-C(27)	1.416(7)
O(2)-C(66)	1.462(6)	C(7)-C(8)	1.391(7)
O(3)-C(28)	1.394(6)	C(8)-C(9)	1.398(7)
O(3)-C(77)	1.437(6)	C(8)-C(37)	1.525(7)
O(4)-C(27)	1.369(5)	C(9)-C(10)	1.394(6)
O(5)-C(47)	1.378(6)	C(10)-C(27)	1.389(7)
O(5)-C(46)	1.437(6)	C(10)-C(11)	1.500(7)
O(6)-C(64)	1.357(6)	C(11)-C(12)	1.537(7)
O(6)-C(65)	1.423(6)	C(12)-C(13)	1.379(7)
O(7)-C(75)	1.362(7)	C(12)-C(28)	1.389(6)
O(7)-C(76)	1.441(7)	C(13)-C(14)	1.387(7)
N(1)-C(53)	1.480(7)	C(14)-C(15)	1.367(7)
N(1)-C(54)	1.513(7)	C(14)-C(44)	1.524(8)
N(2)-C(67)	1.459(7)	C(15)-C(16)	1.407(7)
N(2)-C(56)	1.461(7)	C(16)-C(28)	1.394(7)
N(2)-C(55)	1.470(8)	C(16)-C(17)	1.523(6)
N(3)-C(57)	1.483(7)	C(17)-C(18)	1.508(7)
N(3)-C(58)	1.492(7)	C(18)-C(19)	1.389(7)
N(4)-C(68)	1.472(7)	C(18)-C(25)	1.408(7)
N(4)-C(69)	1.545(8)	C(19)-C(20)	1.397(7)
C(1)-C(24)	1.397(6)	C(20)-C(21)	1.398(7)
C(1)-C(2)	1.403(7)	C(20)-C(29)	1.526(8)
C(2)-C(3)	1.369(7)	C(21)-C(22)	1.396(6)
C(2)-C(33)	1.543(8)	C(22)-C(25)	1.379(6)
C(3)-C(4)	1.414(7)	C(22)-C(23)	1.521(7)
C(4)-C(5)	1.509(7)	C(23)-C(24)	1.529(6)

Table 3S. (continued) Bond lengths [Å] for 5a.

Atoms	Bond lengths (Å)	Atoms	Bond lengths (Å)
C(4)-C(26)	1.404(6)	C(52)-C(53)	1.519(8)
C(24)-C(26)	1.382(6)	C(54)-C(55)	1.525(8)
C(29)-C(31)	1.435(12)	C(56)-C(57)	1.526(8)
C(29)-C(32)	1.459(11)	C(58)-C(59)	1.495(8)
C(29)-C(30)	1.492(16)	C(59)-C(64)	1.391(8)
C(33)-C(35)	1.494(10)	C(59)-C(60)	1.409(7)
C(33)-C(34)	1.548(10)	C(60)-C(61)	1.351(10)
C(33)-C(36)	1.578(10)	C(61)-C(62)	1.369(10)
C(37)-C(39)	1.394(13)	C(62)-C(63)	1.416(9)
C(37)-C(38)	1.429(11)	C(63)-C(64)	1.406(8)
C(37)-C(40)	1.582(11)	C(65)-C(66)	1.500(7)
C(41)-C(44)	1.454(15)	C(67)-C(68)	1.498(8)
C(42)-C(44)	1.363(14)	C(69)-C(70)	1.519(10)
C(43)-C(44)	1.420(15)	C(71)-C(72)	1.317(12)
C(45)-C(46)	1.489(7)	C(71)-C(70)	1.372(10)
C(47)-C(52)	1.382(7)	C(72)-C(73)	1.458(12)
C(47)-C(48)	1.382(8)	C(73)-C(74)	1.389(10)
C(48)-C(49)	1.395(10)	C(74)-C(75)	1.395(10)
C(49)-C(50)	1.330(11)	C(75)-C(70)	1.421(9)
C(50)-C(51)	1.354(11)	C(76)-C(77)	1.490(8)
C(51)-C(52)	1.401(8)		

Table 4S. Bond angles [deg] for 5a.

Atoms	Angles [deg]	Atoms	Angles [deg]
C(25)-O(1)-C(45)	115.9(3)	C(22)-C(23)-C(24)	112.2(4)
C(26)-O(2)-C(66)	117.1(4)	C(26)-C(24)-C(1)	118.7(4)
C(28)-O(3)-C(77)	112.9(4)	C(26)-C(24)-C(23)	122.1(4)
C(47)-O(5)-C(46)	115.7(4)	C(1)-C(24)-C(23)	119.2(4)
C(64)-O(6)-C(65)	119.1(4)	C(22)-C(25)-C(18)	122.1(4)
C(75)-O(7)-C(76)	116.6(5)	C(22)-C(25)-O(1)	118.6(4)
C(53)-N(1)-C(54)	115.0(4)	C(18)-C(25)-O(1)	119.1(4)
C(67)-N(2)-C(56)	112.9(5)	C(24)-C(26)-O(2)	118.3(4)
C(67)-N(2)-C(55)	110.7(4)	C(24)-C(26)-C(4)	122.0(4)
C(56)-N(2)-C(55)	111.3(5)	O(2)-C(26)-C(4)	119.6(4)
C(57)-N(3)-C(58)	112.2(5)	O(4)-C(27)-C(10)	116.1(4)
C(68)-N(4)-C(69)	112.3(5)	O(4)-C(27)-C(6)	122.6(4)
C(24)-C(1)-C(2)	121.8(5)	C(10)-C(27)-C(6)	121.4(4)
C(3)-C(2)-C(1)	116.9(5)	C(12)-C(28)-C(16)	120.9(4)
C(3)-C(2)-C(33)	122.1(5)	C(12)-C(28)-O(3)	120.4(4)
C(1)-C(2)-C(33)	120.9(5)	C(16)-C(28)-O(3)	118.6(4)
C(2)-C(3)-C(4)	124.1(5)	C(31)-C(29)-C(32)	108.5(8)
C(26)-C(4)-C(3)	116.0(4)	C(31)-C(29)-C(30)	105.8(14)
C(26)-C(4)-C(5)	123.4(4)	C(32)-C(29)-C(30)	109.3(14)
C(3)-C(4)-C(5)	120.6(4)	C(31)-C(29)-C(20)	115.2(6)
C(4)-C(5)-C(6)	115.0(4)	C(32)-C(29)-C(20)	112.0(6)
C(7)-C(6)-C(27)	117.4(4)	C(30)-C(29)-C(20)	105.8(7)
C(7)-C(6)-C(5)	121.4(4)	C(35)-C(33)-C(2)	113.0(6)
C(27)-C(6)-C(5)	121.2(4)	C(35)-C(33)-C(34)	112.4(7)
C(6)-C(7)-C(8)	123.8(4)	C(2)-C(33)-C(34)	108.4(6)
C(7)-C(8)-C(9)	116.2(4)	C(35)-C(33)-C(36)	106.8(7)
C(7)-C(8)-C(37)	123.5(4)	C(2)-C(33)-C(36)	107.9(5)
C(9)-C(8)-C(37)	120.4(4)	C(34)-C(33)-C(36)	108.0(6)

Table 4S. (continued) Bond angles [deg] for 5a.

Atoms	Angles [deg]	Atoms	Angles [deg]
C(3)-C(2)-C(33)	122.1(5)	C(39)-C(37)-C(38)	118.0(11)
C(39)-C(37)-C(8)	113.1(6)	N(3)-C(58)-C(59)	110.7(5)
C(38)-C(37)-C(8)	113.7(6)	C(64)-C(59)-C(60)	118.2(5)
C(39)-C(37)-C(40)	107.1(11)	C(64)-C(59)-C(58)	121.6(4)
C(38)-C(37)-C(40)	94.2(7)	C(60)-C(59)-C(58)	120.2(6)
C(8)-C(37)-C(40)	108.3(5)	C(61)-C(60)-C(59)	122.2(7)
C(42)-C(44)-C(43)	102.0(12)	C(60)-C(61)-C(62)	119.8(6)
C(42)-C(44)-C(41)	114.7(12)	C(61)-C(62)-C(63)	121.1(6)
C(43)-C(44)-C(41)	98.2(11)	C(64)-C(63)-C(62)	118.1(6)
C(42)-C(44)-C(14)	116.7(6)	O(6)-C(64)-C(59)	116.4(5)
C(43)-C(44)-C(14)	108.6(8)	O(6)-C(64)-C(63)	123.0(5)
C(41)-C(44)-C(14)	113.9(6)	C(59)-C(64)-C(63)	120.6(5)
O(1)-C(45)-C(46)	106.1(4)	O(6)-C(65)-C(66)	111.7(4)
O(5)-C(46)-C(45)	109.2(4)	O(2)-C(66)-C(65)	116.9(4)
O(5)-C(47)-C(52)	115.7(5)	N(2)-C(67)-C(68)	109.5(5)
O(5)-C(47)-C(48)	125.4(5)	N(4)-C(68)-C(67)	113.1(5)
C(52)-C(47)-C(48)	118.8(5)	C(70)-C(69)-N(4)	110.9(6)
C(47)-C(48)-C(49)	119.3(7)	C(72)-C(71)-C(78)	123.0(8)
C(50)-C(49)-C(48)	122.0(8)	C(71)-C(72)-C(73)	120.9(8)
C(49)-C(50)-C(51)	119.1(7)	C(74)-C(73)-C(72)	117.2(9)
C(50)-C(51)-C(52)	121.5(6)	C(73)-C(74)-C(75)	120.4(7)
C(47)-C(52)-C(51)	119.0(6)	O(7)-C(75)-C(74)	123.7(6)
C(47)-C(52)-C(53)	120.9(5)	O(7)-C(75)-C(70)	116.0(6)
C(51)-C(52)-C(53)	120.1(5)	C(74)-C(75)-C(70)	120.3(6)
N(1)-C(53)-C(52)	109.6(4)	O(7)-C(76)-C(77)	109.0(5)
N(1)-C(54)-C(55)	112.6(5)	O(3)-C(77)-C(76)	108.4(5)
N(2)-C(55)-C(54)	113.2(5)	C(71)-C(70)-C(75)	118.1(8)
N(2)-C(56)-C(57)	111.4(4)	C(71)-C(70)-C(69)	120.6(7)
N(3)-C(57)-C(56)	111.1(5)	C(75)-C(70)-C(69)	121.3(6)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms.

Table 5S. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 5a.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	91(1)	62(1)	68(1)	-5(1)	30(1)	-1(1)
Cl(2)	160(3)	218(4)	158(3)	-5(2)	4(2)	30(3)
O(1)	54(2)	38(2)	39(2)	1(1)	13(2)	-5(2)
O(2)	42(2)	44(2)	54(2)	2(2)	10(2)	-2(2)
O(1W)	107(6)	215(10)	275(14)	125(9)	71(7)	10(5)
O(3)	64(2)	38(2)	49(2)	-4(2)	10(2)	6(2)
O(2W)	480(30)	800(50)	182(13)	143(19)	-105(15)	-450(30)
O(4)	72(3)	56(2)	40(2)	-7(2)	-5(2)	11(2)
O(3W)	132(8)	196(10)	134(8)	-34(6)	54(6)	-26(6)
O(5)	71(2)	40(2)	58(2)	-6(2)	8(2)	-17(2)
O(4W)	179(10)	480(20)	165(9)	73(10)	34(7)	56(11)
O(6)	49(2)	64(2)	53(2)	3(2)	14(2)	15(2)
O(7)	79(3)	62(3)	62(2)	-15(2)	-2(2)	11(2)
O(8)	93(4)	73(3)	45(3)	-26(2)	1(3)	8(3)
N(1)	55(3)	57(3)	51(3)	-3(2)	4(2)	8(2)
N(2)	66(3)	65(3)	59(3)	-5(2)	22(2)	9(2)
N(3)	53(3)	55(3)	69(3)	-13(2)	13(2)	5(2)
N(4)	50(3)	121(5)	62(3)	-7(3)	10(2)	17(3)
C(1)	43(3)	43(3)	64(3)	0(2)	21(2)	1(2)
C(2)	50(3)	47(3)	73(4)	-8(3)	20(3)	-5(2)
C(3)	50(3)	59(3)	49(3)	-11(3)	6(2)	1(3)
C(4)	37(3)	52(3)	48(3)	-2(2)	9(2)	3(2)
C(5)	42(3)	70(4)	47(3)	1(2)	10(2)	9(2)
C(6)	44(3)	49(3)	42(3)	3(2)	10(2)	1(2)
C(7)	47(3)	48(3)	39(3)	-8(2)	11(2)	-1(2)
C(8)	53(3)	42(3)	45(3)	-4(2)	5(2)	-4(2)

Table 5S. (continued) Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 5a.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(9)	51(3)	46(3)	40(3)	8(2)	-2(2)	3(2)
C(10)	55(3)	37(3)	43(3)	4(2)	9(2)	2(2)
C(11)	71(4)	36(3)	44(3)	4(2)	8(2)	9(2)
C(12)	52(3)	34(2)	44(3)	0(2)	9(2)	14(2)
C(13)	58(3)	49(3)	46(3)	-2(2)	4(2)	7(3)
C(14)	50(3)	42(3)	61(3)	-7(2)	14(3)	3(2)
C(15)	60(3)	43(3)	55(3)	0(2)	26(3)	10(2)
C(16)	52(3)	46(3)	44(3)	1(2)	14(2)	16(2)
C(17)	63(3)	46(3)	48(3)	-2(2)	22(2)	7(2)
C(18)	51(3)	45(3)	37(2)	0(2)	12(2)	4(2)
C(19)	51(3)	57(3)	49(3)	8(2)	22(2)	10(2)
C(20)	64(4)	54(3)	52(3)	8(2)	20(3)	0(3)
C(21)	60(3)	39(3)	48(3)	8(2)	17(2)	7(2)
C(22)	40(3)	46(3)	35(2)	5(2)	9(2)	3(2)
C(23)	41(3)	43(3)	47(3)	10(2)	7(2)	7(2)
C(24)	36(2)	42(3)	43(3)	-1(2)	10(2)	5(2)
C(25)	42(3)	38(3)	37(2)	0(2)	7(2)	-1(2)
C(26)	29(2)	37(3)	44(3)	3(2)	7(2)	3(2)
C(27)	52(3)	42(3)	34(2)	-1(2)	1(2)	-9(2)
C(28)	46(3)	39(3)	42(3)	-1(2)	7(2)	9(2)
C(29)	85(5)	75(4)	87(5)	29(4)	39(4)	-1(4)
C(30)	600(40)	390(30)	183(18)	76(17)	-10(20)	-400(30)
C(31)	285(19)	129(10)	330(20)	110(11)	250(18)	53(10)
C(32)	170(12)	172(12)	350(20)	192(14)	169(14)	85(9)
C(33)	74(4)	62(4)	89(5)	-20(3)	21(4)	-21(3)
C(34)	51(6)	75(7)	161(10)	-46(6)	7(5)	-23(4)

Table 5S. (continued) Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 5a.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(9)	51(3)	46(3)	40(3)	8(2)	-2(2)	3(2)
C(10)	55(3)	37(3)	43(3)	4(2)	9(2)	2(2)
C(11)	71(4)	36(3)	44(3)	4(2)	8(2)	9(2)
C(12)	52(3)	34(2)	44(3)	0(2)	9(2)	14(2)
C(13)	58(3)	49(3)	46(3)	-2(2)	4(2)	7(3)
C(14)	50(3)	42(3)	61(3)	-7(2)	14(3)	3(2)
C(15)	60(3)	43(3)	55(3)	0(2)	26(3)	10(2)
C(16)	52(3)	46(3)	44(3)	1(2)	14(2)	16(2)
C(17)	63(3)	46(3)	48(3)	-2(2)	22(2)	7(2)
C(18)	51(3)	45(3)	37(2)	0(2)	12(2)	4(2)
C(19)	51(3)	57(3)	49(3)	8(2)	22(2)	10(2)
C(20)	64(4)	54(3)	52(3)	8(2)	20(3)	0(3)
C(21)	60(3)	39(3)	48(3)	8(2)	17(2)	7(2)
C(22)	40(3)	46(3)	35(2)	5(2)	9(2)	3(2)
C(23)	41(3)	43(3)	47(3)	10(2)	7(2)	7(2)
C(24)	36(2)	42(3)	43(3)	-1(2)	10(2)	5(2)
C(25)	42(3)	38(3)	37(2)	0(2)	7(2)	-1(2)
C(26)	29(2)	37(3)	44(3)	3(2)	7(2)	3(2)
C(27)	52(3)	42(3)	34(2)	-1(2)	1(2)	-9(2)
C(28)	46(3)	39(3)	42(3)	-1(2)	7(2)	9(2)
C(29)	85(5)	75(4)	87(5)	29(4)	39(4)	-1(4)
C(30)	600(40)	390(30)	183(18)	76(17)	-10(20)	-400(30)
C(31)	285(19)	129(10)	330(20)	110(11)	250(18)	53(10)
C(32)	170(12)	172(12)	350(20)	192(14)	169(14)	85(9)
C(33)	74(4)	62(4)	89(5)	-20(3)	21(4)	-21(3)
C(34)	51(6)	75(7)	161(10)	-46(6)	7(5)	-23(4)

Table S5. (continued) Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **5a**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(35)	154(9)	89(7)	143(9)	-7(5)	65(7)	-51(6)
C(36)	77(6)	53(5)	105(7)	-35(4)	23(5)	0(4)
C(37)	60(4)	71(4)	41(3)	-15(3)	3(3)	-3(3)
C(38)	64(7)	410(30)	148(11)	-154(13)	-5(6)	-36(9)
C(39)	370(30)	420(30)	178(14)	-210(17)	-180(16)	270(20)
C(40)	219(17)	130(11)	43(6)	24(6)	-46(7)	-37(9)
C(41)	330(30)	185(17)	320(30)	55(14)	-170(20)	-171(19)
C(42)	590(50)	380(30)	172(15)	-136(16)	149(19)	-420(30)
C(43)	290(30)	260(20)	630(60)	-330(30)	250(30)	-140(20)
C(44)	83(4)	46(3)	76(4)	-6(3)	23(4)	-10(3)
C(45)	66(3)	40(3)	43(3)	-2(2)	0(2)	-11(2)
C(46)	61(3)	45(3)	59(3)	-8(2)	13(3)	-14(2)
C(47)	70(4)	45(3)	63(4)	7(3)	0(3)	-11(3)
C(48)	122(6)	80(5)	83(5)	25(4)	-30(4)	-44(4)
C(49)	191(10)	118(7)	98(6)	58(6)	-42(6)	-57(7)
C(50)	147(8)	79(6)	142(8)	54(5)	-21(7)	-33(5)
C(51)	84(5)	39(3)	114(6)	10(3)	9(4)	-7(3)
C(52)	63(4)	42(3)	73(4)	0(3)	8(3)	6(3)
C(53)	69(4)	43(3)	70(4)	-13(3)	14(3)	-9(3)
C(54)	75(4)	76(4)	60(4)	-15(3)	14(3)	-9(3)
C(55)	80(4)	73(4)	61(4)	-9(3)	16(3)	-4(3)
C(56)	60(4)	75(4)	56(3)	-8(3)	10(3)	11(3)
C(57)	64(4)	73(4)	65(4)	0(3)	19(3)	11(3)
C(58)	54(3)	67(4)	59(3)	3(3)	4(3)	0(3)
C(59)	42(3)	37(3)	79(4)	-2(2)	6(3)	4(2)
C(60)	60(4)	57(4)	87(4)	2(3)	-10(3)	8(3)

Table 5S. (continued) Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 5a.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(61)	54(4)	66(4)	125(7)	-16(4)	-2(4)	19(3)
C(62)	56(4)	55(4)	142(7)	-20(4)	32(4)	10(3)
C(63)	49(3)	58(4)	100(5)	-10(3)	23(3)	4(3)
C(64)	42(3)	41(3)	72(4)	2(2)	15(3)	7(2)
C(65)	46(3)	67(4)	64(4)	-7(3)	19(3)	-5(3)
C(66)	53(3)	65(4)	51(3)	8(3)	11(3)	-16(3)
C(67)	74(4)	70(4)	66(4)	3(3)	27(3)	14(3)
C(68)	73(4)	102(5)	56(4)	-15(3)	22(3)	14(4)
C(69)	63(4)	123(6)	86(5)	-9(4)	18(4)	15(4)
C(70)	59(4)	95(5)	67(4)	-33(4)	8(3)	22(3)
C(71)	95(6)	85(6)	95(5)	-32(5)	10(4)	12(5)
C(72)	99(6)	97(7)	114(7)	-53(5)	-1(5)	11(5)
C(73)	91(6)	76(5)	147(8)	-33(5)	17(5)	12(4)
C(74)	87(5)	57(4)	89(5)	-19(3)	13(4)	10(3)
C(75)	59(4)	66(4)	76(4)	-30(3)	6(3)	12(3)
C(76)	91(5)	52(4)	72(4)	-17(3)	-7(3)	28(3)
C(77)	76(4)	42(3)	81(4)	-17(3)	-8(3)	22(3)
C(78)	390(30)	670(50)	110(12)	-230(20)	-158(15)	470(40)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U11 + \dots + 2hka*b*U12]$.

