



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ : การสังเคราะห์ 1,3-อัลเทอเนตคาลิก[4]-ไซเคลน-คราวน์-6 ชนิดใหม่และ
การศึกษาความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออน,
แอนไอออนและอินทรีย์โมเลกุล

(Synthesis of a New 1,3-Alternate Calix[4]-cyclen-crown-6 and Study of its
Complexation Properties with Cations, Anions and Organic Molecules)

โดย : ผศ. ดร. บัญชา พูลโกศา

กิตติกรรมประกาศ

กระผมใคร่ขอขอบพระคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ที่ได้ให้การสนับสนุนเงินวิจัยตามสัญญาเลขที่ PDF/10/2541 เพื่อเป็นค่าใช้จ่ายในการทำวิจัยในครั้งนี้ อีกทั้งคำแนะนำในด้านการบริหารเงินวิจัย รวมถึงกิจกรรมต่างๆ ที่ทาง สกว. จัดขึ้น เพื่อเป็นแรงกระตุ้นให้เกิดความตื่นตัวในการทำวิจัยและก่อให้เกิดโอกาสในการพบปะและปรึกษาร่วมกับนักวิจัยอื่นๆ กระผมขอกราบขอบพระคุณ รศ.ดร. วิทยา เรืองพรวิสุทธิ ที่ปรึกษาโครงการ เป็นอย่างสูงที่ได้เสียสละเวลาอันมีค่าในการดูแลและให้คำปรึกษาแนะนำที่มีประโยชน์อย่างยิ่ง และนักวิจัยอาวุโสทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำและได้อนุญาตให้ใช้เครื่องมือ

ขอขอบพระคุณศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับการอำนวยความสะดวกในการวิเคราะห์สารตัวอย่าง และภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้เอื้อเฟื้อสถานที่ตลอดจนอำนวยความสะดวกในการใช้เครื่องมือต่างๆ ในการทำวิจัยในครั้งนี้



(ปัญญา พูลโกคา)

หัวหน้าโครงการ

30 ก.ย. 2544 .

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : PDF/10/2543

ชื่อโครงการ : การสังเคราะห์ 1, 3-อัลเทอเนตคาลิก[4]-ไซเคลน-คราวน์-6 ชนิดใหม่และการศึกษาความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออน, แอนไอออนและอินทรีย์โมเลกุล

คณะผู้วิจัย :

1. ที่ปรึกษาโครงการ

รศ.ดร.วิทยา เรืองพรวิสุทธิ์

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. หัวหน้าโครงการ

ดร.บัญชา พูลโกคา

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail : pbuncha@chula.ac.th

ระยะเวลาที่ทำการวิจัย : 2 ปี

วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์คาลิกซารินที่มีโพลีเอซาไซคลิก (polyazacyclic) และมี crown ether เป็นองค์ประกอบในโมเลกุล โดยอนุพันธ์นี้จะมีรูปร่าง (conformation) เป็นแบบ 1,3-alternate
2. เพื่อศึกษาสมบัติในการจับกับแคทไอออน แอนไอออน และอินทรีย์โมเลกุลของสารที่สังเคราะห์ได้
3. เพื่อศึกษาสมบัติออกซิเดชัน-รีดักชันของสารประกอบเชิงซ้อนของอนุพันธ์ของคาลิกซารินที่สังเคราะห์ได้กับไอออนของโลหะ

ขอบเขตการวิจัย : ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์คาลิกซารินที่มีหน่วยไซเคลน (cyclen) และคราวน์ อีเทอร์ (crown ether) เป็นองค์ประกอบในโมเลกุลด้วยปฏิกิริยาแทนที่ที่ละขั้นตอนและพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปี การศึกษาสมบัติในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนติดตามด้วยเทคนิคโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ สเปกโตรสโกปี

ผลการทดลอง : 1, 3-อัลเทอเนต คาลิก[4]-ไซเคลน-เบนโซ-คราวน์-6 สังเคราะห์ได้โดยภายใน 3 ขั้นตอน จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพบว่าลิแกนด์นี้สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนสังกะสี และไอออนซีเซียมชนิด 1:1:1 ได้ และพบว่าแอนไอออนมีผลต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน นอกจากนี้ลิแกนด์ที่สังเคราะห์ได้ยังสามารถจับกับสารอะโรมาติกที่มีหมู่ที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้

สรุปผลงาน : อนุพันธ์คาลิก[4]เอรินที่มีหน่วยไซเคลนได้รับการสังเคราะห์ขึ้นเป็นครั้งแรก จากผลการศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนลิแกนด์นี้สามารถทำหน้าที่เป็น Hard-Soft Receptor ได้ อีกทั้งยังพบว่าความแรงในการจับของไอออนของโลหะขึ้นอยู่กับแอนไอออนด้วย นอกจากนี้ยังจับอินทรีย์โมเลกุลได้ด้วย

ข้อเสนอแนะ : ควรศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนด้วยเทคนิคอื่น เช่น UV-Vis spectrophotometer

คำสำคัญ : คาลิก[4]เอริน ไซเคลน เบนโซ-คราวน์ สารประกอบเชิงซ้อน

Abstract

Project Code : PDF/10/2541

Project Title : Synthesis of a New 1,3-Alternate Calix[4]-cyclen-crown-6 and Study of its Complexation Properties with Cations, Anions and Organic Molecules

Investigator :

1. Project Advisor : Assoc. Prof. Dr. Vithaya Ruangprongvisuti Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University
2. Head of Project : Dr. Buncha Pulpoka Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University

E-Mail : pbuncha@chula.ac.th

Project Period : 2 years

Objectives :

1. To synthesize calix[4]arene derivative containing polyaza on one side and crown ether on the other side of 1,3-calix[4]arene framework
2. To study complexation studies of synthesized ligand with cations, anions and neutral molecules
3. To study redox properties of the obtained complexes

Methodology : Calix[4]arene derivative was functionalized by incorporating polyaza unit on one side and benzo-crown unit on the other side of the framework. The obtained compounds were characterized by spectroscopic methods. Complexation Studies of the synthesized ligand were carried out by means of ^1H -NMR spectroscopy.

Results : 1,3-Alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 was synthesized by substitutions in 3 steps. The complexation studies revealed that this ligand can form 1:1:1 complexes with Zn^{2+} and Cs^+ ions. It was revealed that counter anions play an important role in complexation. This ligand can serve as a receptor for organic molecules.

Conclusion : 1,3-Alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 was synthesized. Due to its concave structure indicated by ^1H NMR spectrum, this ligand can act as "hard-soft receptor". It can accommodate anions and complex organic molecules.

Suggestions : The complexation study with other technique, i.e. UV-Vis spectrophotometer, should be completed.

Keywords : calix[4]arene, cyclen, benzo-crown-6, complexation, macrocycle

Final Report

การสังเคราะห์ 1, 3-อัลเทอเนตคาลิก[4]-ไซคลน-คราวน์-6 ชนิดใหม่และการศึกษาความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออน, แอนไอออนและ อินทรีย์โมเลกุล

(Synthesis of a New 1,3-Alternate Calix[4]-cyclen-crown-6 and Study of its Complexation Properties with Cations, Anions and Organic Molecules)

บัญชา พูลโกศา* (Mentor : วิทยา เรืองพรวิสุทธิ)

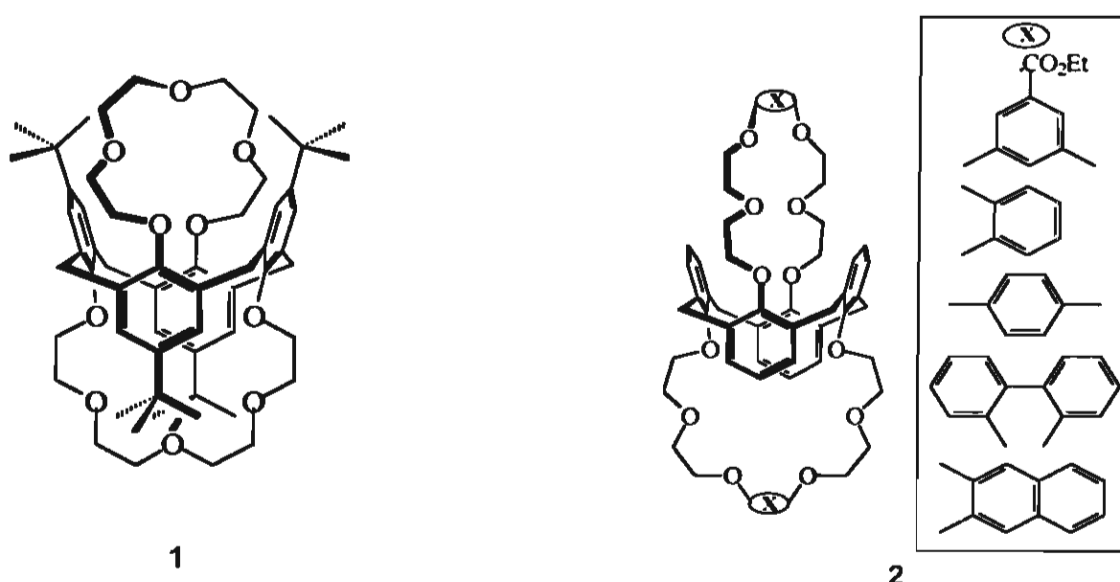
บทคัดย่อ : งานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์ 1, 3-อัลเทอเนตคาลิก[4]-ไซคลน-คราวน์-6 (8) ชนิดใหม่โดยรีเซพเตอร์ (receptor) ที่สังเคราะห์ได้มีหน่วยเบนโซ-คราวน์-6 อยู่บนระนาบหนึ่งของเฟรมเวิร์ค (framework) คาลิก[4]เอรีนและอีกระนาบหนึ่งมีหน่วยไซคลน (cyclen) ตรึงอยู่ สารประกอบที่สังเคราะห์ได้ได้นำไปศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะ เกลือของสังกะสีชนิดต่างๆ และอินทรีย์โมเลกุลโดยติดตามการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนด้วยเทคนิคโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกโตรสโกปี จากการศึกษาพบว่าลิแกนด์ที่สังเคราะห์ได้สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเกลืออัลคาไลฟลูออไรด์รวมทั้งสังกะสีฟลูออไรด์ นอกจากนี้ยังสามารถแสดงสมบัติในการเป็น "hard-soft receptor" ได้โดยการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนไดนิวเคลียร์ (heterodinuclear complex) กับไอออนซีเซียมและสังกะสีได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะสังกะสียังขึ้นอยู่กับแอนไอออนด้วยเช่นกัน จากการเอ็นเอ็มอาร์ไทดเรชั่น (NMR titration) พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะสังกะสีจะเกิดสปีชีส์สองชนิด คือ L_2M และ LM (เมื่อ M คือ Zn^{2+}) จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับอะโรมาติกเอมีน สารประกอบฟีนอลิกและอะโรมาติกคาร์บอกซิลิกพบว่าสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ โดยที่ guest molecules ดังกล่าวจะมี interactions กับลิแกนด์ได้ต่างกัน

บทนำ

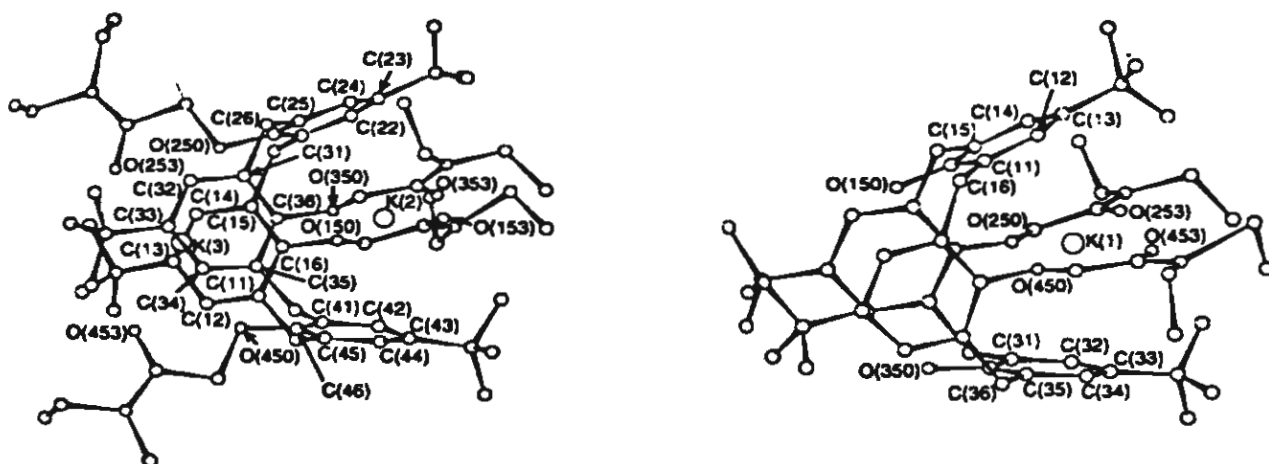
สารประกอบคาลิกซารีน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งคาลิก[4]เอรีน) เป็นแพลตฟอร์มที่ได้รับความนิยมในการนำมาสร้างเป็นโมเลกุลที่มีโครงสร้างที่ซับซ้อนและมีสมบัติตามที่ต้องการทั้งนี้เนื่องจากสารประกอบคาลิกซารีนสามารถเตรียมได้ง่าย อีกทั้งสารตั้งต้นยังมีราคาถูก¹⁻⁴ นอกจากนี้คาลิก[4]เอรีนยังมีโครงรูป (conformations) ต่างๆ กันได้ถึง 4 โครงรูป อันได้แก่ cone, partial cone, 1,2-alternate และ 1,3-alternate¹⁻⁴ ซึ่งในการเตรียมอนุพันธ์ (functionalise) สามารถที่จะตรึงเฟรมเวิร์คของคาลิก[4]เอรีนให้อยู่ในโครงรูปที่ต้องการได้⁵ ในบรรดาโครงรูปทั้งสี่ดังกล่าวโครงรูปที่น่าสนใจคือ 1,3-alternate ทั้งนี้เนื่องจากโครงรูปนี้จะทำให้คาลิก[4]เอรีนมีโพรง (cavity) ทั้งสองด้านของระนาบคาลิก[4]เอรีน ซึ่งแต่ละโพรงจะประกอบด้วยวงแหวนเบนซีน 2 วงซึ่งทำหน้าที่เป็น "soft donor site" และยังมี phenolic oxygen อีก 2 อะตอมที่สามารถทำหน้าที่เป็น "hard donor site"^{6,7} และจะทำให้โครงสร้างของคาลิก[4]เอรีนมี dipole moment เป็นศูนย์อีกทั้งยังสามารถทำหน้าที่เป็น π -basic tunnel ได้ด้วย^{6,7} สารประกอบคาลิก[4]-บิส-คราวน์ที่มีโครงรูป 1,3-alternate ที่พบเป็นสารแรกคือ *p-tert-butylcalix[4]-bis-crown-5* (1)⁸ ซึ่งจาก

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพบว่าไม่สามารถจับกับไอออนใดๆได้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากโพรงทั้งสองถูกบังด้วยหมู่ *tert-butyl*⁸ หลังจากนั้นได้มีผู้สนใจสังเคราะห์สารประกอบประเภทนี้กันอย่างแพร่หลาย

Reinholdt และคณะ⁶ ได้ทำการศึกษาและทำการสังเคราะห์ *tetra*-O-alkylcalix[4]arene ในรูป 1,3-alternate ซึ่งเตรียมได้โดยการทำปฏิกิริยาระหว่าง *p-tert-butylcalix*[4]arene กับ alkyl tosylate ใน DMF โดยมี Cs_2CO_3 เป็นเบส ต่อมา Vicens และคณะ⁹ ได้ทำการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ double-bridge calix[4]arene (2) โดยวิธี one-pot reaction ซึ่งในขั้นแรกจะสร้างสะพานแรกโดยทำปฏิกิริยาระหว่าง calix[4]arene กับ alkyl ditosylate equivalent แรก โดยใช้ K_2CO_3 เป็นเบส หลังจาก 1 อาทิตย์จึงเติม equivalent ที่สอง เพื่อสร้างสะพานที่สอง

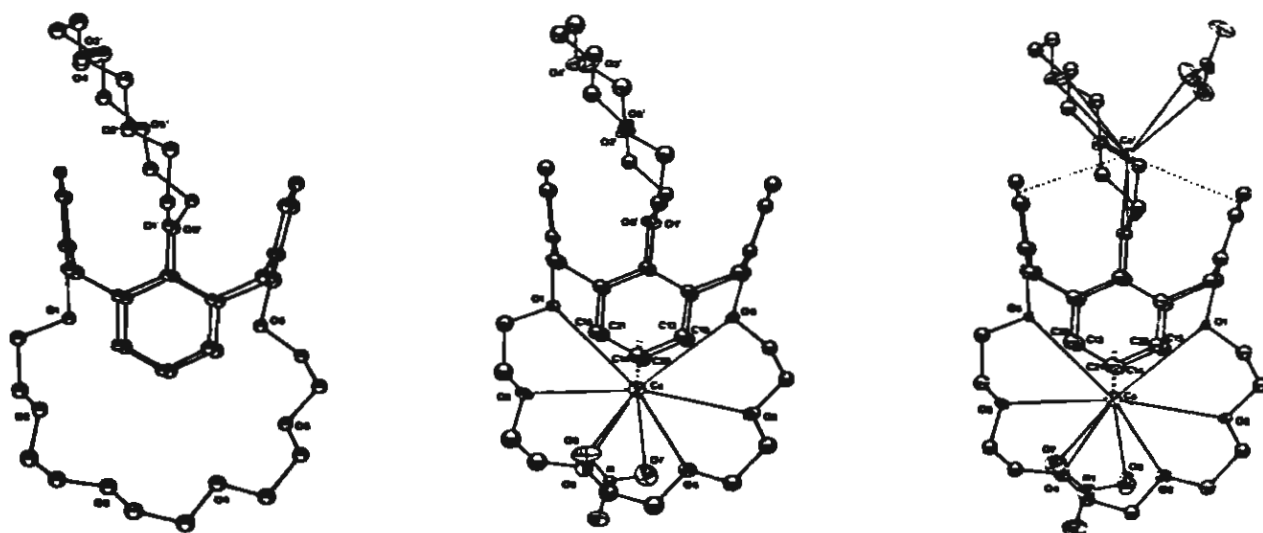


Shinkai และคณะ¹⁰ ได้ทำการสังเคราะห์ *tetrakis*((ethoxy carbonyl)methoxy)calix[4]arene ทั้ง 4 รูป จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนโดยอาศัยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy พบว่ามีเพียงอนุพันธ์คาลิซารีนในรูป 1,3-alternate ที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะแบบ 1:1 และ 1:2 (ลิแกนด์ : โลหะ) ได้ ล่าสุด Beer และคณะ¹¹ ได้รายงานโครงสร้างผลึกของสารประกอบเชิงซ้อนแบบ 1:1 ของสารประกอบ 1,3-diacetamide calix[4]arene กับโพแทสเซียมไอออน และแบบ 1:2 ของสารประกอบ 1,3-tetraacetamide calix[4]arene กับโพแทสเซียมเซกกัน



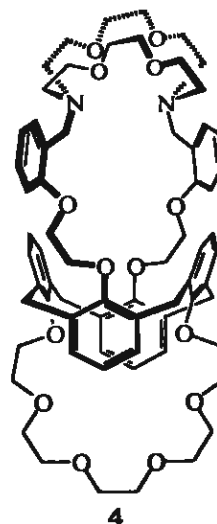
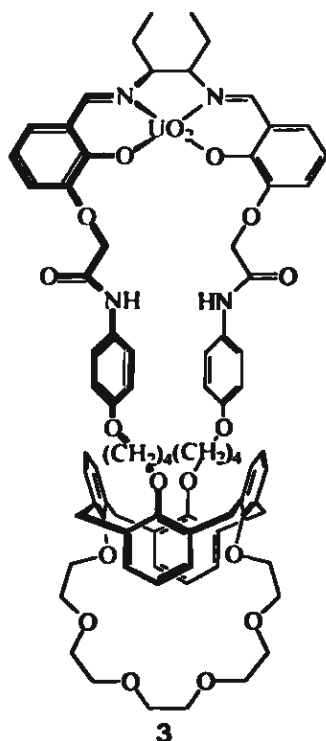
รูปที่ 1 โครงสร้างผลึกของสารประกอบเชิงซ้อนแบบ 1:2 และ 1:1 ของสารประกอบ 1,3-diacetamide calix[4]arene กับโพแทสเซียมไอออน

จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ 1,3-calix-bis-crow-6 กับ Cs^+ โดยวิธี ^1H NMR Spectroscopy พบว่ามีสารประกอบเชิงซ้อนแบบ mononuclear และ binuclear เกิดขึ้น¹² นอกจากนี้ยังได้มีการพิสูจน์ทราบโครงสร้างของลิแกนด์และสารประกอบเชิงซ้อนทั้ง 2 ชนิด โดย X-ray diffraction¹² ซึ่งพบว่า K^+ นั้นถูกจับอยู่ใน cavity ของ glycolic และเกิด π -cation interaction กับ aromatic unit นอกจากนี้ยังพบว่าตัวลิแกนด์เองมีการปรับตัวเอง (preorganise) ก่อนที่จะจับกับ Cs^+ ¹² ดังนั้นจึงได้มีการนำเอา calix[4]-bis-crown-6 ไปประยุกต์ใช้งานในการแยก Cs^+ ซึ่งเป็นธาตุกัมมันตรังสีออกจากกากขยะนิวเคลียร์^{13,14}



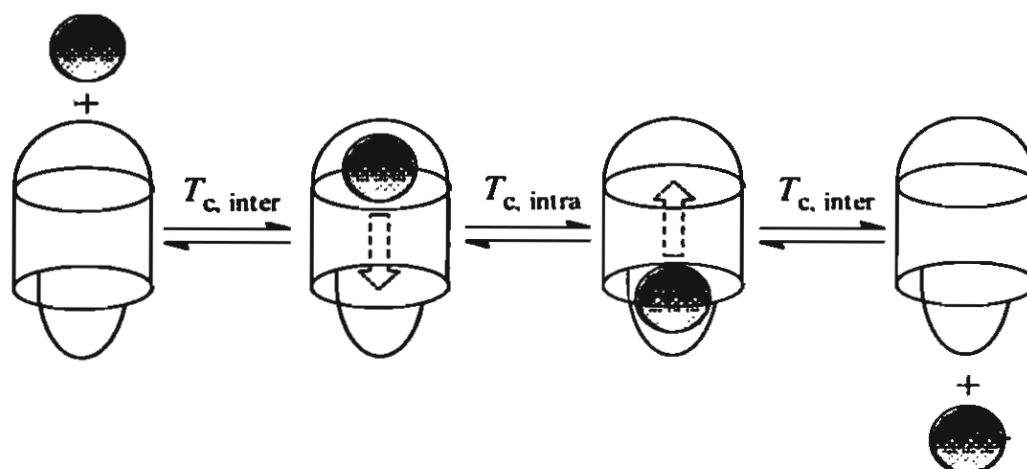
รูปที่ 2 โครงสร้างผลึกของ 1,3-calix-bis-crow-6 และสารประกอบเชิงซ้อนแบบ 1:1 และ 1:2 กับซีเซียมไอออน

สำหรับคาลิก[4]ซาารีนที่อยู่ในรูป 1,3-alternate แบบ asymmetrical ซึ่งหมายความว่าสะพานทั้งสองข้างของระนาบของโมเลกุลคาลิก[4]ซาารีนต่างกัน เช่น calix[4]-salophene-crown-6 (3),^{15, 16} calix[4]-cryptand-crown-6 (4)¹⁷

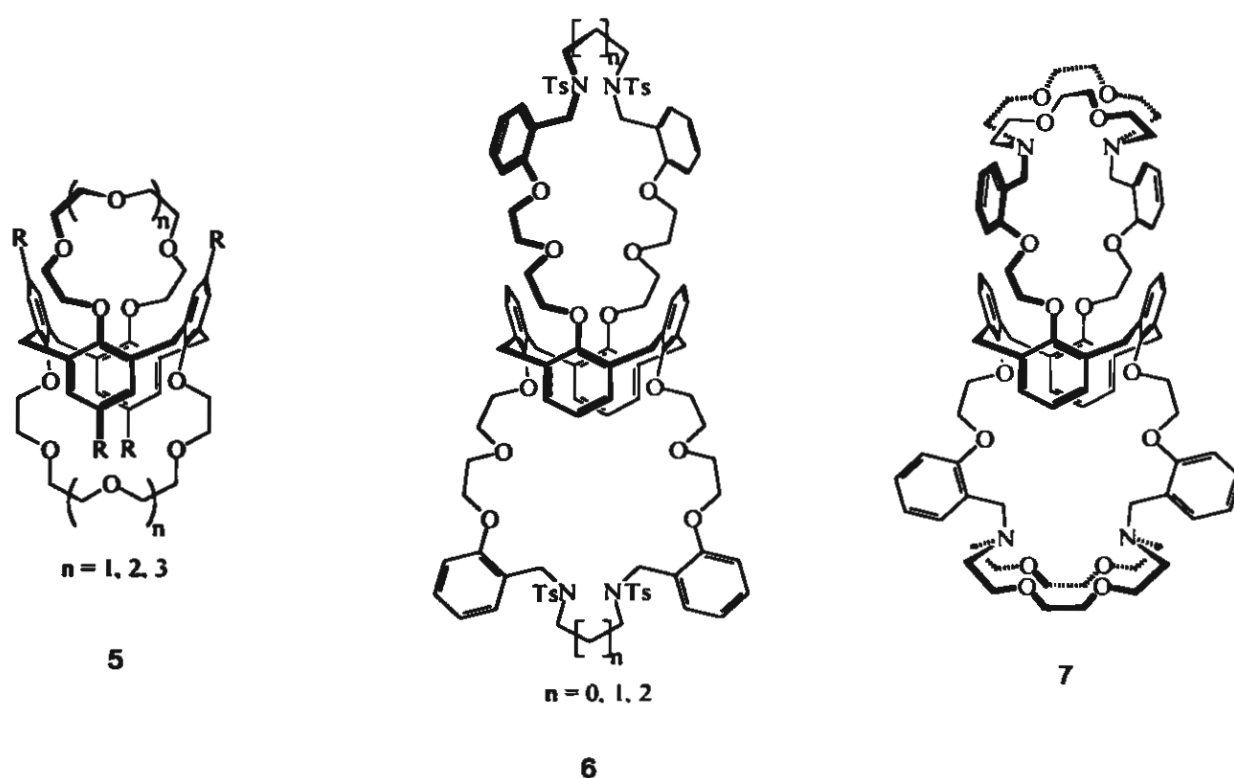


Calix[4]-salophene-crown-6 (3) นั้น สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ hard metal และ soft metal ได้ในเวลาเดียวกัน^{15, 16} ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวพบได้ใน calix[4]-cryptand-crown-6 (4) เช่นกัน โดยที่ Zn^{2+} หรือ Ni^{2+} จะถูกจับไว้ใน cryptand cavity และ Cs^+ จะถูกจับไว้ใน crown ether cavity¹⁸ นอกจากนี้ calix[4]-uranylsalophene-crown-6 ยังสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแคทไอออนและแอนไอออนได้ในเวลาเดียวกัน^{15, 16}

สำหรับอนุพันธ์ของคาลิกซาารีนที่อยู่ในตระกูล calix[4]-bis-crown นั้น นอกจากจะมี binding site 2 ตำแหน่งบนโมเลกุลเดียวกันซึ่งจะทำให้สารประกอบในตระกูลนี้จับกับแคทไอออนได้ 2 ไอออนพร้อมกันแล้ว ยังมีคุณสมบัติพิเศษอีกชนิดหนึ่งคือมีสมบัติเป็น π -basic tunnel ทำให้ไอออนของโลหะที่ถูกจับอยู่สามารถเกิดการ oscillation ภายในอุโมงค์ดังกล่าวได้ดังแสดงในรูปที่ข้างล่างนี้¹⁹ คุณสมบัติดังกล่าวยังพบได้ในโมเลกุลที่มีลักษณะที่คล้ายคลึงกัน เช่น calix[4]-bis-diazabenzocrown²⁰ และ calix[4]-bis-cryptand²¹ เป็นต้น คุณสมบัติในการเคลื่อนที่ของแคทไอออนผ่าน π -basic tunnel นั้นสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการขนส่งแคทไอออนในระบบสิ่งมีชีวิต เช่น potassium pump เป็นต้น²²



รูปที่ 3 แสดงการเคลื่อนที่ของแคทไอออนผ่าน π -basic tunnel ของโพรงคาลิก[4]เอรีน



จากงานวิจัยที่ผ่านมาได้พิจารณาเอาหน่วยต่างๆ มาต่อกับแพลตฟอร์มของ 1,3-alternate calix[4]arene และพบว่าอนุพันธ์ของคาลิก[4]เอรีนที่มีโครงสร้างเป็น 1,3-alternate มีสมบัติที่น่าสนใจดังที่ได้กล่าวมาแล้ว แต่จากทฤษฎีของ cryptand effect ที่กล่าวว่าสารประกอบเชิงซ้อนจะมีความเสถียรที่สุดเมื่อลิแกนด์ที่มาจับกับไอออนนั้นสามารถห่อหุ้ม (encrypt) ไอออนนั้นเอาไว้ได้ กล่าวคือมีการจับแบบสามมิติ²³ ดังนั้นเราจึงสนใจที่จะสังเคราะห์ 1,3-alternate calix[4]-cyclen-crown-6 (8) ซึ่งมีวง cyclen อยู่บนระนาบหนึ่งของเฟรมเวิร์ค 1,3-alternate calix[4]arene ซึ่งเป็นที่ทราบกันทั่วไปว่าสารประกอบ cyclen นั้นสามารถจับกับไอออนของโลหะทรานซิชันได้อย่างดี^{24, 25} ส่วนอีกด้านของ calix[4]arene นั้นจะมีหน่วย crown ether-6 ซึ่งสามารถจับกับซีเซียมไอออนได้ดี^{12, 19}

การทดลอง

วิธีการทั่วไป (General Procedures)

1. เครื่องมือวิเคราะห์ (Analytical Instruments)

ปริมาณธาตุ (elemental analysis) ทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Perkin Elmer CHO/S analyzer PE2400 Series II) แมสสเปกตรัม (Mass spectrum) ถูกบันทึกด้วยเครื่อง Fission mass spectrometer Model Trio 2000 สำหรับจุดหลอมเหลวของสารที่สังเคราะห์ได้หาด้วยเครื่อง Electrothermal 9100 apparatus ส่วนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมบันทึกด้วยเครื่อง Bruker ACF 200 Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer โดยใช้ CDCl_3 เป็นตัวทำละลายยกเว้นจะระบุเป็นอย่างอื่น ซึ่งค่า chemical shift (δ) จะใช้ฟังก์ชันของ CHCl_3 ที่ตกค้างเป็นฟีกอ้างอิง

2. วัสดุและสารเคมี (Materials and chemicals)

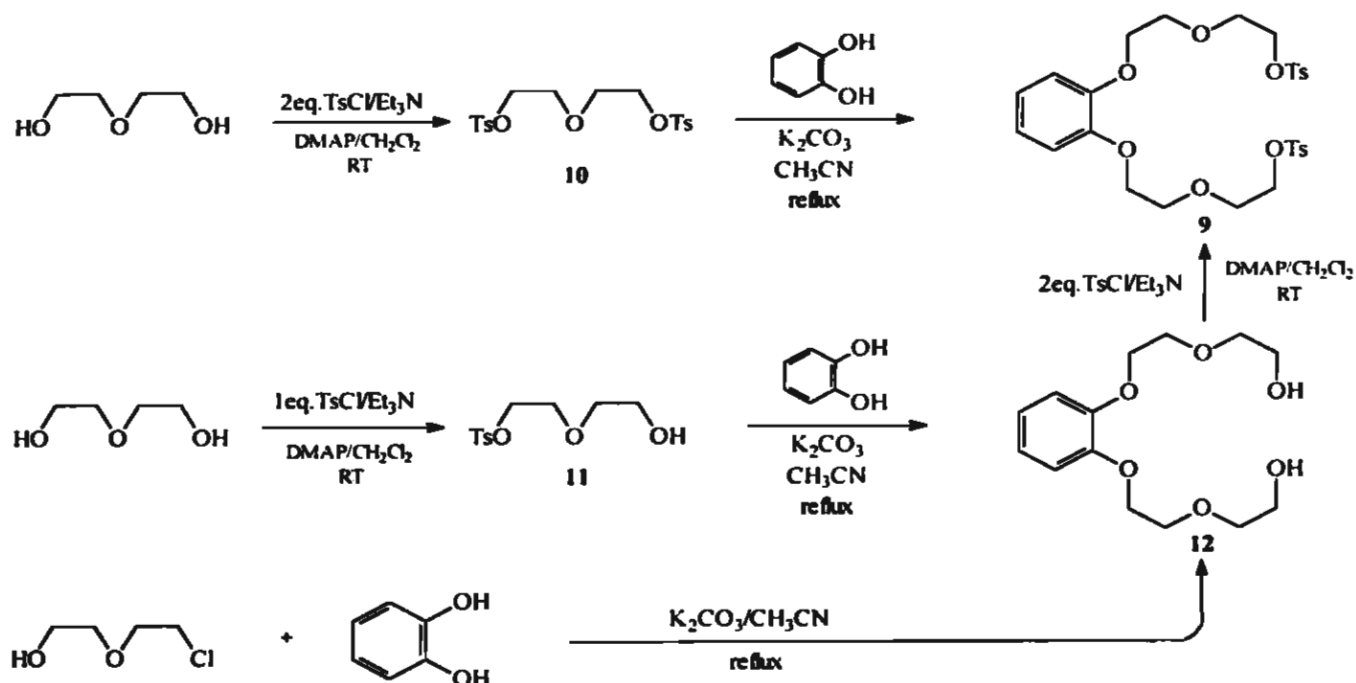
รีเอเจนต์ที่ใช้โดยทั่วไปเป็นรีเอเจนต์เกรดเพื่อการวิเคราะห์ (analytical grade) ซึ่งจะใช้โดยไม่มี การทำให้บริสุทธิ์ก่อน แต่สำหรับตัวทำละลายที่เป็นเกรดเพื่อการค้า (commercial grade) อาทิเช่น โคลลอโรฟอร์ม, เมทานอล, เฮกเซนและแอสिटอนจะนำมากลั่นก่อนใช้ สำหรับแอสिटโรไนโตรสและโทลูอินจะ นำมากำจัดน้ำด้วย CaH_2 แล้วกลั่นภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 24 ชั่วโมงก่อนนำไปใช้

การทำสารบริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีจะใช้ซิลิกาเจล (silica gel 60 Merck 7734) หรือ อะลูมินา (aluminium oxide 90 Merck 1097) เป็นตัวขับ สำหรับ TLC จะใช้ซิลิกา (Kieselgel 60 F₂₅₄) หรืออะลูมิเนียมออกไซด์ (Aluminiumoxide 60 F₂₅₄ neutral (Type E))

สำหรับคลอริก[4]เอรีน²⁶ และไซเคเลน ($\text{cyclen} \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$)^{24,25} ที่ใช้สำหรับงานวิจัยนี้ได้สังเคราะห์ขึ้นเอง ในห้องปฏิบัติการตามวิธีการที่เผยแพร่ในวารสาร

การสังเคราะห์ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9)

การสังเคราะห์สารประกอบ (9) ได้ทำ 3 แนวทางดังแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 แสดงแนวทางในการสังเคราะห์ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9)

Diethylene glycol ditosylate (10) นำเอาขวดก้นกลมขนาด 1 ลิตรที่บรรจุ diethylene glycol (10.62 กรัม, 100 มิลลิโมล) triethylamine (14.5 มิลลิลิตร, 200 มิลลิโมล) และ DMAP ในปริมาณที่ใช้เป็นคะตะลิสต์ซึ่งละลายอยู่ในไดคลอโรมีเทน (400 มิลลิลิตร) มาแช่ให้เย็นด้วยอ่างน้ำแข็ง ค่อยๆ หยดสารละลาย TsCl (38.10 กรัม 200 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม หลังจากทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมงจึงนำมาสกัดด้วยสารละลายกรด HCl 3 M และน้ำ นำเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง หลังจากนั้นไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน จะได้ diethylene glycol ditosylate (10) เป็นตะกอนสีขาวเมื่อเติม ether (25.7 กรัม 62 % mp 84-85 °C) $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , δ (ppm), 200 MHz): 7.76 (d, 4H, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, ArH), 7.33 (d, 4H, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, ArH), 4.07 (t, 4H, $J_{\text{H-H}} = 4.6$ Hz, $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2$), 3.59 (t, 4H, $J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, CH_2O), 2.43 (s, 6H, ArCH_3)

Diethylene glycol monotosylate (11) นำเอาขวดก้นกลม 2 คอขนาด 1 ลิตรที่บรรจุ diethylene glycol (10.62 กรัม, 100 มิลลิโมล) triethylamine (14.5 มิลลิลิตร, 200 มิลลิโมล) และ DMAP ในปริมาณที่ใช้เป็นคะตะลิสต์ซึ่งละลายอยู่ในไดคลอโรมีเทน (400 มิลลิลิตร) มาแช่ให้เย็นด้วยอ่างน้ำแข็ง ค่อยๆ หยด

สารละลาย TsCl (19.05 กรัม 100 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม หลังจากทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมงจึงนำมาสกัดด้วยสารละลายกรด HCl 3 M และน้ำ นำเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง หลังจากนั้นไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน จะได้ของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อนำไปแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}$: 96/4 เป็นตัวชะจะได้ diethylene glycol monotosylate (11) เป็นของเหลวสีเหลือง (5.66 กรัม 22 %) และ diethylene glycol ditosylate (10) เป็นตะกอนสีขาว (14.9 กรัม 36 % mp 84-85 °C) เป็นผลิตภัณฑ์ $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz): 7.76 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, ArH), 7.33 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, ArH), 4.08 (t, 2H, $J_{\text{H-H}} = 4.7$ Hz, $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2$), 3.90 (t, 2H, $J_{\text{H-H}} = 4.7$ Hz, HOCH_2CH_2), 3.59 (m, 4H, CH_2O), 2.43 (s, 3H, ArCH_3)

1,2-bis(diethyleneglycol)benzene (12) (ตามแนวทางที่ 2) เติมสารละลาย diethylene glycol monotosylate (11) (5.65 กรัม 20 มิลลิโมล) ในไดแอซิโตไนโตรล์ (50 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอ ขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุ catechol (0.89 กรัม 8 มิลลิโมล) K_2CO_3 (11.07 กรัม 80 มิลลิโมล) และแอซิโตไนโตรล์ (100 มิลลิลิตร) คนสารละลายพร้อมทั้งรีฟลักซ์เป็นเวลา 5 วันภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ทิ้งสารละลายให้เย็นจนถึงอุณหภูมิห้องแล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกจนแห้ง ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วย 3 M HCl (2 x 100 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 100 มิลลิลิตร) นำชั้นสารละลายอินทรีย์มากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง หลังจากนั้นไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุนจะได้ของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อนำไปแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}$: 96/4 เป็นตัวชะจะได้ 1,2-bis(diethyleneglycol)benzene (12) เป็นของเหลวสีเหลือง (2.19 กรัม 95 %) เป็นผลิตภัณฑ์ $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz): 6.87 (s, 4H, ArH), 4.13 (t, 4H, $J_{\text{H-H}} = 4.1$ Hz, ArOCH_2), 3.89 (t, 4H, $J_{\text{H-H}} = 4.3$ Hz, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.74 (t, 4H, $J_{\text{H-H}} = 4.3$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.64 (t, 4H, $J_{\text{H-H}} = 4.1$ Hz, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2$), 3.13 (s, 2H, OH); IR spectrum (KBr (cm^{-1})), 3381 (OH, st), 3067 (CH, st (aromatic)), 2809 (CH_2 , st), 1589, 1494, 1465, ($\text{C}=\text{C}$, st), 1128 (C-O-C, st), 1054 (C-OH, st)

(ตามแนวทางที่ 3) เติมสารละลาย catechol (2.21 กรัม 20 มิลลิโมล) ในไดแอซิโตไนโตรล์ (50 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอ ขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุ diethylene glycol monochlorohydrin (10.60 กรัม 100 มิลลิโมล) K_2CO_3 (27.65 กรัม 200 มิลลิโมล) และแอซิโตไนโตรล์ (100 มิลลิลิตร) คนสารละลายพร้อมทั้งรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมงภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ทิ้งสารละลายให้เย็นจนถึงอุณหภูมิห้องแล้วกรองเอา K_2CO_3 ออกแล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน ละลายของแข็งที่ได้ด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วย 3 M HCl (2 x 100 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 100 มิลลิลิตร) นำชั้นสารละลายอินทรีย์มากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง

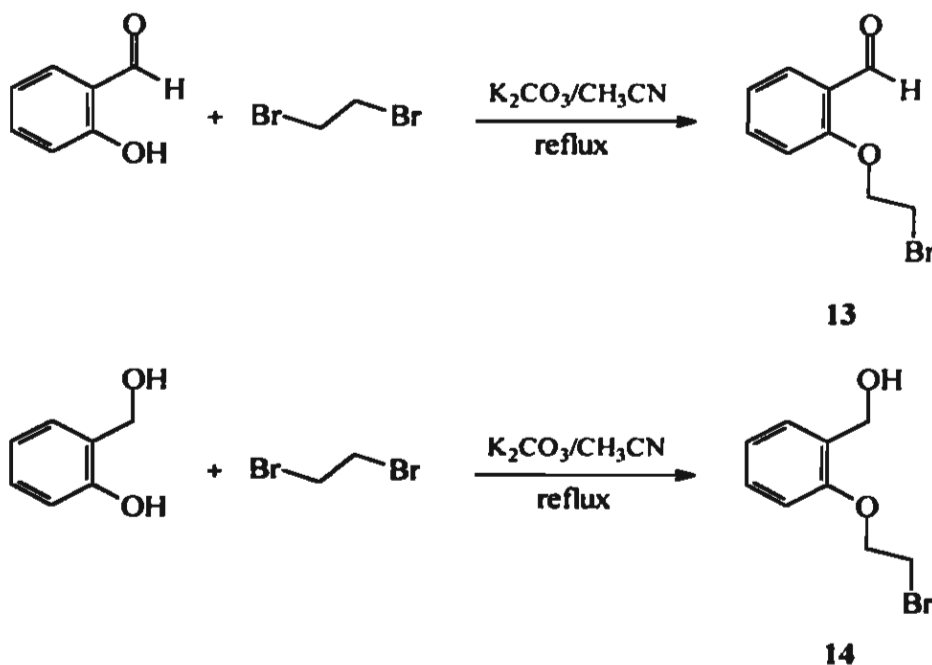
หลังจากนำไปประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุนจะได้ของเหลวหนืดสีเหลือง ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการสังเคราะห์ขั้นต่อไปโดยไม่ต้องทำให้บริสุทธิ์ก่อน

1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) (ตามแนวทางที่ 1) เติมสารละลาย diethylene glycol ditosylate (10) (20.72 กรัม 50 มิลลิโมล) ในไดเอซีโตนไทรล์ (50 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุ catechol (1.10 กรัม 10 มิลลิโมล) K_2CO_3 (13.82 กรัม 100 มิลลิโมล) และ ไดเอซีโตนไทรล์ (100 มิลลิลิตร) คนสารละลายพร้อมทั้งรีฟลักซ์เป็นเวลา 5 วันภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ทั้งสารละลายให้เย็นจนถึงอุณหภูมิห้องแล้วนำไปประเหยตัวทำละลายออกจนแห้ง ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วย 3 M HCl (2 x 100 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 100 มิลลิลิตร) นำชั้นสารละลายอินทรีย์มากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง หลังจากนำไปประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุนจะได้ของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อนำไปแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ CH_2Cl_2 /Acetone : 96/4 เป็นตัวชะจะได้ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) เป็นของเหลวสีเหลือง (0.15 กรัม 9 %) เป็นผลิตภัณฑ์ 1H -NMR spectrum ($CDCl_3$, δ (ppm), 200 MHz): 7.77 (d, 4H, $J_{H-H} = 6.73$ Hz, ArH), 7.26 (d, 4H, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, ArH), 6.86 (s, 4H, ArH), 4.14 (t, 4H, $J_{H-H} = 4.7$ Hz, $TsOCH_2$), 4.02 (t, 4H, $J_{H-H} = 4.7$ Hz, OCH_2), 3.74-3.70 (m, 8H, CH_2OCH_2), 2.37 (s, 6H, CH_3); IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3067 (CH, st (aromatic)), 2809 (CH_2 , st), 1589, 1494, 1465 (C=C, st), 1367, 1186 (S=O, st), 1128 (O-C-C, st) Elemental analysis: Anal calcd for $C_{28}H_{34}O_{10}S_2$: C, 56.55%; H, 5.77%; S, 10.76% Found: C, 56.25%; H, 5.79%; S, 10.65% และยังได้ dibenzo-18-crown-6 เป็นผลิตภัณฑ์ร่วม (ขอแข็งสีขาว 0.55 กรัม 31 %) 1H -NMR spectrum ($CDCl_3$, δ (ppm), 200 MHz): 6.91 (m, 8H, ArH), 4.17-4.11 (m, 8H, $ArOCH_2$), 4.05- 3.99 (m, 8H, OCH_2)

(ตามแนวทางที่ 2) นำเอาขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตรที่บรรจุ 1,2-bis(diethyleneglycol)benzene (12) (2.19 กรัม, 7.7 มิลลิโมล) triethylamine (1.7 มิลลิลิตร, 23 มิลลิโมล) และ DMAP ในปริมาณที่ใช้เป็นคะตะลิสต์ซึ่งละลายอยู่ในไดคลอโรมีเทน (200 มิลลิลิตร) มาแช่ให้เย็นด้วยอ่างน้ำแข็ง ค่อยๆ หยดสารละลาย TsCl (2.90 กรัม 15.2 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทน (60 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม หลังจากทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมงจึงนำมาสกัดด้วยสารละลายกรด HCl 3 M (2 x 100 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 100 มิลลิลิตร) นำเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง หลังจากนำไปประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน นำเอาของแข็งที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ CH_2Cl_2 /Acetone : 96/4 เป็นตัวชะจะได้ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) เป็นของเหลวสีเหลือง (2.27 กรัม 56 %) เป็นผลิตภัณฑ์

(ตามแนวทางที่ 3) นำเอาขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตรที่บรรจุ 1,2-bis(diethyleneglycol) benzene (12) (จากแนวทางในการสังเคราะห์ที่ 3) triethylamine (10.9 มิลลิลิตร, 79 มิลลิโมล) และ DMAP ในปริมาณที่ใช้เป็นคะตะลิสต์ซึ่งละลายอยู่ในไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) มาแช่ให้เย็นด้วยอ่างน้ำแข็ง ค่อยๆ หยดสารละลาย TsCl (15.07 กรัม 79 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทน (200 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม หลังจากทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมงจึงนำมาสกัดด้วยสารละลายกรด HCl 3 M (2 x 100 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 100 มิลลิลิตร) นำเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง หลังจากนั้นนำประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสูญญากาศแบบหมุน นำเอาของแข็งที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ CH_2Cl_2 /ethyl acetate : 95/5 เป็นตัวชะจะได้ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) เป็นของเหลวสีเหลือง (5.00 กรัม 42 %) เป็นผลิตภัณฑ์

การสังเคราะห์ alkylating agents 13 และ 14



แผนภาพที่ 2 การสังเคราะห์สารประกอบ 13 และ 14

2-(2-Bromoethoxy)benzaldehyde (13) เติมสารละลาย 1,2-dibromoethane (86.6 มิลลิลิตร 1 โมล) ในไดเอธิลอีเทอร์ (50 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 500 มิลลิลิตรที่บรรจุ salicylaldehyde (12.42 กรัม 100 มิลลิโมล) K_2CO_3 (26.10 กรัม 200 มิลลิโมล) และ ไดเอธิลอีเทอร์ (200 มิลลิลิตร) คนสารละลายพร้อมทั้งรีฟลักซ์เป็นเวลา 8 ชั่วโมงภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ทั้งสารละลายให้เย็นจนถึงอุณหภูมิห้องแล้วนำไปกรองเอา K_2CO_3 ออก ระเหยตัวทำละลายออกจนแห้ง ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วย 3 M HCl (2 x 100 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 100 มิลลิลิตร) นำชั้นสารละลายอินทรีย์มากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง หลังจากนั้น

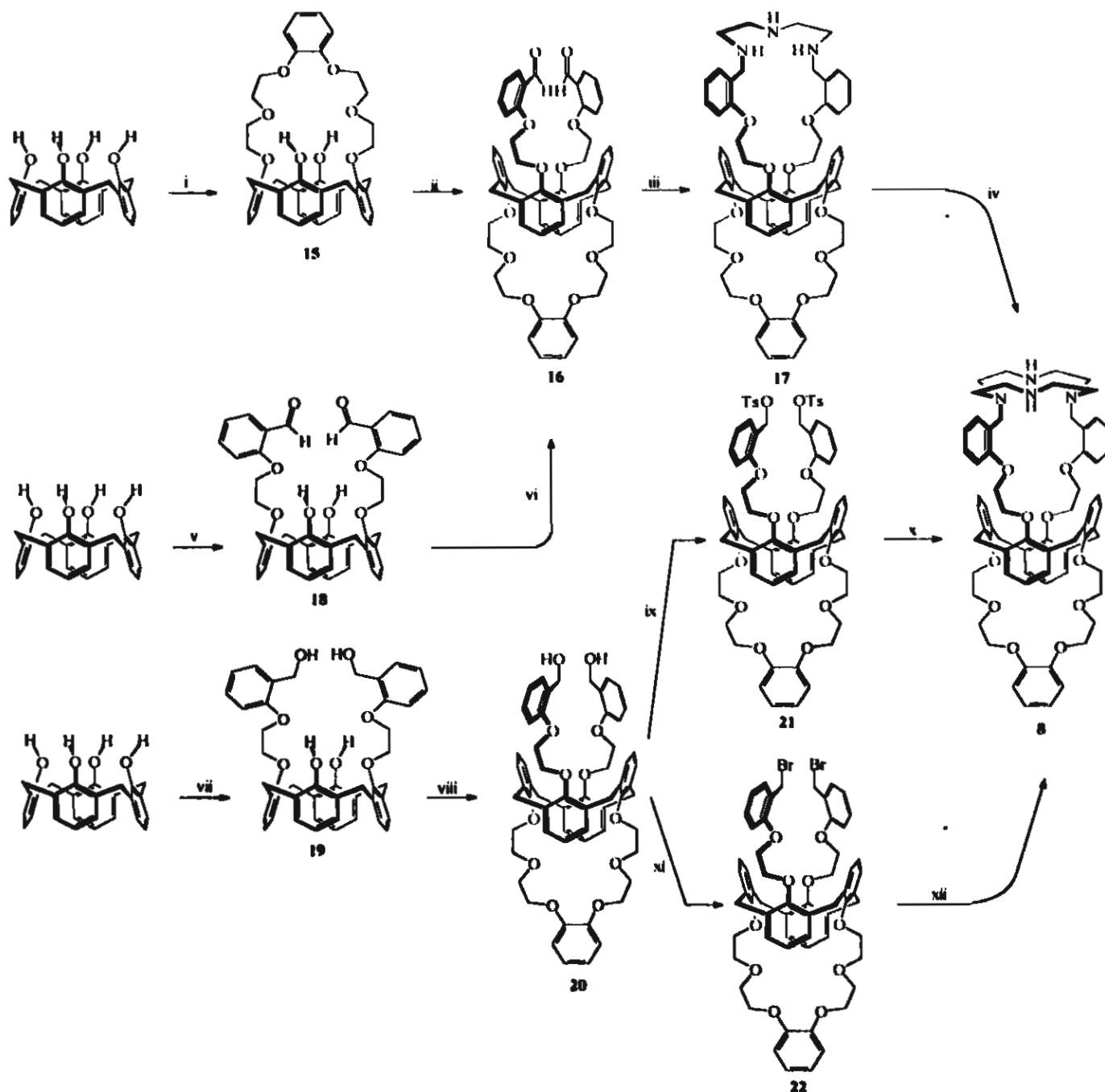
ไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุนจะได้ของแข็งสีเหลือง เมื่อนำไปแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ CH_2Cl_2 เป็นตัวชะจะได้ 2-(2-bromoethoxy)benzaldehyde (13) เป็นของเหลวแข็งสีเหลือง (5.27 กรัม 23 % mp 57-58 °C) เป็นผลิตภัณฑ์ $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz): 10.55 (s, 1H, ArCHO), 7.87 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 1.8, 7.7$ Hz, ArH), 7.56 (dt, 1H, $J_{\text{H-H}} = 0.9, 6.4$ Hz, ArH), 7.08 (t, 1H, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, ArH), 6.96 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, ArH), 4.43 (t, 2H, $J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, ArOCH_2), 3.72 (t, 2H, $J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, CH_2Br); IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3034 (CH, st (aromatic)), 2865 (CH_2 , st), 2762 (CHO, st), 1677 (C=O , st), 1484, 1451 (C=C , st), 1228 (O-C-C, st), 1183 (CH-Br, st) และได้ 1,2-bis(2-carboxaldehydephenoxy)ethane เป็นของแข็งสีเหลืองเป็นผลิตภัณฑ์รวม (3.99 กรัม 22 % mp 128-129 °C) $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz): 10.42 (s, 2H, ArCHO), 7.83 (dd, 2H, $J_{\text{H-H}} = 2.0, 8.1$ Hz, ArH), 7.56 (dt, 2H, $J_{\text{H-H}} = 1.9, 7.6$ Hz, ArH), 7.24-7.02 (m, 4H, ArH), 4.51 (s, 4H, ArOCH_2); IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3071 (CH, st (aromatic)), 2950 (CH_2 , st), 2771 (CHO, st), 1691 (C=O , st), 1484, 1451 (C=C , st), 1240 (O-C-C, st)

2-(2-Bromoethoxy)benzyl alcohol (14) เติมสารละลาย 1,2-dibromoethane (43.1 มิลลิลิตร 500 มิลลิโมล) ในไดเอซีโตนไทรล์ (50 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 500 มิลลิลิตรที่บรรจุ 2-hydroxybenzyl alcohol (6.20 กรัม 50 มิลลิโมล) K_2CO_3 (34.55 กรัม 250 มิลลิโมล) และไดเอซีโตนไทรล์ (200 มิลลิลิตร) คนสารละลายพร้อมทั้งรีฟลักซ์ หลังจากทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 8 ชั่วโมงภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ทำสารละลายให้เย็นจนถึงอุณหภูมิห้องแล้วนำไปกรองเอา K_2CO_3 ออก ระเหยตัวทำละลายออกจนแห้ง ละลายของแข็งที่ได้ด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วย 3 M HCl (2 x 100 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 100 มิลลิลิตร) นำชั้นสารละลายอินทรีย์มาทำให้น้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous แล้วนำไปกรอง หลังจากนั้นไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุนจะได้ของเหลวหนืดสีเหลือง (12.06 กรัม) เมื่อนำตกผลึกด้วย diethyl ether จะได้ 1,2-(2-hydroxymethylphenoxy)ethane เป็นของแข็งสีขาว (4.35 กรัม 16 % mp 139-140 °C) เป็นผลิตภัณฑ์รวม $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz): 7.30-7.23 (m, 4H, ArH), 7.01-6.89 (m, 4H, ArH), 4.36 (s, 4H, ArCH_2OH), 4.40 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.07 (s, 2H, ArCH_2OH); IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3315 (OH, st), 3075 (CH, st(aromatic)), 2869 (CH_2 , st), 1598, 1586 (C=C , st), 1235 (C-O, st) และ 2-(2-bromoethoxy)benzyl alcohol (14) ซึ่งมีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลือง (7.71 กรัม 66 %) $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz): 7.30-7.20 (m, 2H, ArH), 6.95 (t, 1H, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, ArH), 6.80 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, ArH), 4.68 (s, 2H, ArCH_2), 4.28 (t, 2H, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, ArOCH_2), 3.66 (t, 2H, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2.95 (s, 1H, ArCH_2OH); IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3562 (OH, st),

3075(CH, st(aromatic)), 2869 (CH, st), 1602,1491 (C=C, st), 1224(C-O, st) Elemental analysis:
Anal calcd for $C_9H_{11}BrO_2$: C, 46.96%; H, 4.82% *Found*: C, 46.97%; H, 4.77%

การสังเคราะห์ 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 (8)

การสังเคราะห์สารประกอบ (8) ได้มีการศึกษาแนวทางในการสังเคราะห์ทั้งสิ้น 3 แนวทาง ดังแผนภาพที่ 3



แผนภาพที่ 3 แนวทางสังเคราะห์ 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 (8) (i), (vi) และ (viii)
 9, K_2CO_3 , CH_3CN , reflux; (ii) และ (v) 13, K_2CO_3 , CH_3CN , reflux; (iii) $HN(CH_2CH_2NH_2)_2$, CH_3CN , CH_3OH , reflux; (iv) $HN(CH_2CH_2Cl)_2$, CH_3CN , Na_2CO_3 , reflux (vii) 14, K_2CO_3 , CH_3CN , reflux; (ix) $TsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (xi) PBr_3 , Py , CH_2Cl_2 ; (x) และ (xii) cyclen. $2H_2SO_4$, $Na/EtOH$, CH_3CN , reflux

Calix[4]-benzo crown-6 (15) เติมสารละลายของ 9 (0.69 กรัม 1.2 มิลลิโมล) ในแอซิโตไนไทรล์ (50 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลมที่บรรจุสารแขวนลอยของ calix[4]arene (4.90 กรัม 1.2 มิลลิโมล) K_2CO_3 (0.17 กรัม 1.2 มิลลิโมล) และแอซิโตไนไทรล์ (100 มิลลิลิตร) ให้รีฟลักซ์ของผสมจนถึงและทำการคน ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 7 วัน ทิ้งให้เย็นแล้วระเหยตัวทำละลายให้แห้ง นำเอาของแข็งที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) สกัดด้วย 3 M HCl (2 x 50 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 50 มิลลิลิตร) แยกเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มาทำให้น้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous กรองแล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน นำของแข็งที่ได้มาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ CH_2Cl_2 /acetone : 95/5 เป็นตัวชะจะได้ calix[4]-benzo crown-6 (15) เป็นของแข็งสีขาว (0.07 กรัม 9 %) 1H -NMR spectrum ($CDCl_3$, δ (ppm), 200 MHz): 7.73 (s, 2H, ArOH), 7.06 (d, 4H, $J_{HH} = 7.4$ Hz, ArH), 6.95 (s, 4H, ArH), 6.89 (d, 4H, $J_{HH} = 9.7$ Hz, ArH), 6.74 - 6.65 (m, 4H, ArH), 4.32 - 4.16 (m, 16H, OCH_2), 4.13, 3.35 (dd (AB system), 8H, $J_{HH} = 13.0$ Hz, $ArCH_2Ar$) และ calix [4]-bis-benzo crown-6 (0.14 กรัม, 26 %) เป็นผลิตภัณฑ์ร่วม 1H -NMR spectrum ($CDCl_3$, δ (ppm), 200 MHz): 7.06 (d, 8H, $J_{HH} = 7.5$ Hz, ArH), 6.98 (s, 8H, ArH), 6.68 (t, 8H, $J_{HH} = 7.3$ Hz, ArH), 4.13 (t, 8H, $J_{HH} = 4.3$ Hz, $ArOCH_2$), 3.77 (s, 8H, $ArCH_2Ar$), 3.69 (t, 8H, $J_{HH} = 4.4$ Hz, $ArOCH_2CH_2$), 3.60 - 3.53 (m, 16H, CH_2OCH_2)

1,3-Alternate calix[4]-dibenzaldehyde-benzo crown-6 (16) เติมสารละลายของ 9 (0.73 กรัม 1.4 มิลลิโมล) ในแอซิโตไนไทรล์ (30 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุสารแขวนลอยของ 18 (1.00 กรัม 1.4 มิลลิโมล) K_2CO_3 (1.92 กรัม 13.9 มิลลิโมล) และแอซิโตไนไทรล์ (70 มิลลิลิตร) รีฟลักซ์ของผสมและคนตลอดเวลา ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 3 วัน ทิ้งให้เย็นแล้วระเหยตัวทำละลายให้แห้ง นำเอาของแข็งที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (50 มิลลิลิตร) เติมสารละลาย 3 M HCl จนกระทั่ง pH ~1 แล้วสกัดด้วยน้ำ (2 x 50 มิลลิลิตร) แยกเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มาทำให้น้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous กรองแล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน นำของแข็งที่ได้มาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ CH_2Cl_2 /ethyl acetate : 95/5 เป็นตัวชะจะได้สาร 16 เป็นของแข็งสีขาว (1.28 กรัม 95 %) 1H -NMR spectrum ($CDCl_3$, δ (ppm), 200 MHz): 10.31(s, 2H, ArCHO), 7.83 (d, 2H, $J_{HH} = 7.5$ Hz, ArH), 7.48 (t, 2H, $J_{HH} = 7.6$ Hz, ArH), 7.10 - 6.98 (m, 12H, ArH), 6.97 (s, 4H, ArH), 6.74 - 6.59 (m, 4H, ArH), 4.13 (t, 4H, $J_{HH} = 4.6$ Hz, $ArOCH_2$), 3.89 (s, 8H, $ArCH_2Ar$), 3.78 (s, 8H, $ArOCH_2$), 3.73 (t, 4H, $J_{HH} = 4.6$ Hz, OCH_2CH_2O), 3.56 (m, 8H, CH_2O)

1,3-Alternate calix[4]-diimine-benzo crown-6 (17) เติมสารละลาย diethylene triamine (0.14 กรัม 1.3 มิลลิโมล) ในเมทานอล (30 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุสารละลายของ 17 (1.22 กรัม 1.3 มิลลิโมล) และแอซิโตไนโตรล์ (100 มิลลิลิตร) รีฟลักซ์ของผสมโดยคนตลอดเวลา ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ทิ้งให้เย็นแล้วระเหยตัวทำละลายให้แห้ง นำเอาของแข็งที่ได้มาทำการวิเคราะห์ด้วย $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy ปรากฏว่าไม่พบพีคของ imine ที่บริเวณ 8.6 ppm

Calix[4]-dibenzaldehyde (18) เติมสารละลายของ 13 (2.51 กรัม 11.0 มิลลิโมล) ในแอซิโตไนโตรล์ (50 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุสารแขวนลอยของ calix[4]arene (2.12 กรัม 5.0 มิลลิโมล) Na_2CO_3 ²⁷ (5.30 กรัม 50.0 มิลลิโมล) และแอซิโตไนโตรล์ (150 มิลลิลิตร) รีฟลักซ์ของผสมในขณะที่ทำการคนอยู่ตลอดเวลา ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 7 วัน ทิ้งให้เย็นแล้วระเหยตัวทำละลายให้แห้ง นำเอาของแข็งที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) สกัดด้วย 3 M HCl (2 x 50 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 50 มิลลิลิตร) แยกเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มาทำให้น้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous กรองแล้วนำไประเหยตัวทำละลายโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุนจนเหลือสารละลายเพียงหนึ่งในสามแล้วจึงเติมเฮกเซนเพื่อตกตะกอน จะได้ calix[4]-dibenzaldehyde (18) เป็นของแข็งสีขาว (2.33 กรัม 65 % mp 209-210 °C) $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , δ (ppm), 200 MHz): 10.31(s, 2H, ArCHO), 7.89 (s, 2H, ArOH) 7.86 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, ArH), 7.52 (dt, 2H, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 8.7 Hz, ArH), 7.04 - 6.99 (m, 6H, ArH), 6.95 - 6.91 (m, 6H, ArH), 6.77 (dt, 2H, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 1.9 Hz, ArH), 6.64 (t, 2H, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, ArH), 4.39, 3.45 (dd (AB system), 8H, $J_{\text{H-H}} = 13.0$ Hz, ArCH_2Ar), 4.33 (s, 8H, ArOCH_2); IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3034 (CH, st (aromatic)), 2921 (CH_2 , st), 2865 (CHO, st), 1682 (C=O , st), 1597, 1507, 1456 (C=C , st), 1240 (O-C-C, st) Elemental analysis: Anal calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{40}\text{O}_8$: C, 76.69%; H, 5.70% Found: C, 75.90%, H; 5.70%

Calix[4]-dibenzyl alcohol (19) เติมสารละลายของ 14 (6.93 กรัม 30.0 มิลลิโมล) ในแอซิโตไนโตรล์ (50 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุสารแขวนลอยของ calix[4]arene (4.24 กรัม 10.0 มิลลิโมล) Na_2CO_3 (10.60 กรัม 100.0 มิลลิโมล) และแอซิโตไนโตรล์ (150 มิลลิลิตร) รีฟลักซ์ของผสมในขณะที่ทำการคนอยู่ตลอดเวลาเป็นเวลา 7 วันภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ทิ้งให้เย็นแล้วระเหยตัวทำละลายให้แห้ง นำเอาของแข็งที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) สกัดด้วย 3 M HCl (2 x 50 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 50 มิลลิลิตร) แยกเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มาทำให้น้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous กรองแล้วนำไประเหยตัวทำละลายโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุนจนแห้งแล้วจึงเติมเฮกเซนเพื่อตกตะกอนจะได้ calix[4]-dibenzyl alcohol (19) เป็นของแข็งสีขาว (3.86 กรัม

53 % mp 213-214 °C) ¹H-NMR spectrum (CDCl₃, δ(ppm), 200 MHz): 8.85 (s, 2H, ArOH) 7.31-7.23 (dd, 2H, $J_{H-H} = 1.7, 7.3$ Hz, ArH), 7.16 (dt, 2H, $J_{H-H} = 1.2, 7.8$ Hz, ArH), 7.07- 6.90 (t, 4H, $J_{H-H} = 8$ Hz, ArH), 6.98 (d, 4H, $J_{H-H} = 8.7$ Hz, ArH), 6.94 (dt, 2H, $J_{H-H} = 1.9, 7.9$ Hz, ArH), 6.85 (t, 2H, $J_{H-H} = 7.5$ Hz, ArH), 6.77 - 6.60 (m, 4H, ArH), 4.62 (d, 4H, $J_{H-H} = 6.8$ Hz, ArCH₂), 4.39, 3.45 (dd (AB system), 8H, $J_{H-H} = 13.0$ Hz, ArCH₂Ar), 4.33 (s, 8H, ArOCH₂); IR spectrum (KBr, (cm⁻¹)): 3449 (OH, st), 3075 (CH, st (aromatic)), 3017 (CH₂, st), 1589, 1494, 1465, (C=C, st), 1081 (C-O, st) Elemental analysis: Anal calcd for C₄₆H₄₄O₈: C, 76.22%; H, 6.12% Found: C, 76.19%, H; 6.08%

1,3-Alternate calix[4]-dibenzyl alcohol-benzo crown-6 (20) สังเคราะห์เช่นเดียวกับการสังเคราะห์สาร 18 แต่ใช้สาร 9 (0.56 กรัม 1.0 มิลลิโมล) สาร 19 (0.72 กรัม 1.0 มิลลิโมล) K₂CO₃ (1.38 กรัม 10.0 มิลลิโมล) และแอซิโตไนโทรล์ (70 มิลลิลิตร) เมื่อผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ CH₂Cl₂/ethyl acetate : 95/5 เป็นตัวชะจะได้สาร 20 เป็นของแข็งสีขาว (0.93 กรัม 98 % mp 72-73 °C) ¹H-NMR spectrum (CDCl₃, δ(ppm), 200 MHz): 7.33 (dd, 2H, $J_{H-H} = 7.3$ Hz, 1.4 Hz, ArH), 7.21 (d, 2H, $J_{H-H} = 7.3$ Hz, ArH), 7.07 (d, 4H, $J_{H-H} = 7.6$ Hz, ArH), 7.03 (d, 4H, $J_{H-H} = 7.6$ Hz, ArH), 6.99 (d, 4H, $J_{H-H} = 7.6$ Hz, ArH), 6.95 (s, 4H, ArH), 6.76 - 6.68 (m, 4H, ArH), 4.65 (s, 4H, ArCH₂OH), 4.17-4.10 (m, 4H, ArOCH₂), 3.81 (s, 8H, ArCH₂Ar), 3.77 - 3.72 (m, 12H, OCH₂), 3.61 (dd, 4H, $J_{H-H} = 6.7, 4.6$ Hz, OCH₂), 3.55 (d, 4H, $J_{H-H} = 4.4$ Hz, OCH₂), 2.65 (s (broad), 2H, ArCH₂OH); IR spectrum (KBr/(cm⁻¹)): 3442 (OH, st), 3065 (CH, st (aromatic)), 2918 (CH, st), 1589, 1494, 1465 (C=C, st), 1124 (C-O-C, st), 1054 (C-OH, st) Elemental analysis: Anal calcd for C₆₀H₆₂O₁₂: C, 75.90%, H, 6.41% Found: C, 75.65%, H, 6.53%

1,3-Alternate calix[4]-di(benzyltosylate)-benzo crown-6 (21) นำขวดกันกลม 2 คอขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุสารละลายของ 20 (1.63 กรัม 1.7 มิลลิโมล) Et₃N (0.52 มิลลิลิตร 3.61 มิลลิโมล) DMAP ในปริมาณเร่งปฏิกิริยาและไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) แชลลงในอ่างน้ำแข็ง จากนั้นเติมสารละลายของ TsCl (0.65 กรัม 3.4 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทน (50 มิลลิลิตร) คนสารละลายที่อุณหภูมิห้องตลอดเวลากายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 4 ชั่วโมง สกัดด้วย 3 M HCl (2 x 50 มิลลิลิตร) และน้ำ (2 x 50 มิลลิลิตร) แยกเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มาทำให้น้ำด้วย Na₂SO₄ anhydrous กรองแล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน นำของแข็งที่ได้มาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ CH₂Cl₂/MeOH : 60/40 เป็นตัวชะผลิตภัณฑ์ที่ได้นำไปวิเคราะห์ด้วย ¹H-NMR spectroscopy ปรากฏว่าไม่ได้สารที่ต้องการ

1,3-Alternate calix[4]-di(benzylbromide)-benzo crown-6 (22) นำขวดกันกลม 2 คอขนาด 100 มิลลิลิตรที่มีหลอดกันความชื้น (drying tube) ติดอยู่มาบรรจุสารละลายของ 21 (1.95 กรัม 2.0 มิลลิโมล) pyridine (0.16 มิลลิลิตร 2.0 มิลลิโมล) และไดคลอโรมีเทน (50 มิลลิลิตร) แล้วแช่ลงในอ่างน้ำแข็ง จากนั้นเติมสารละลายของ PBr_3 (0.19 กรัม 2.0 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทน (10 มิลลิลิตร) อย่างช้าๆ คนสารละลายที่อุณหภูมิห้องตลอดเวลาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ทำการติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC สกัดสารละลายด้วยน้ำ (2 x 50 มิลลิลิตร) แยกเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มาทำให้น้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous กรองแล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน นำของแข็งที่ได้มาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟี (silica gel) โดยใช้ hexane/ethyl acetate : 20/80 เป็นตัวชะ ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว (2.15 กรัม, 98 %, mp 66-67 °C) $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz): 7.33 (dd, 2H, $J_{\text{H,H}} = 1.3, 7.4$ Hz, ArH), 7.18 (dt, 2H, $J_{\text{H,H}} = 1.3, 7.8$ Hz, ArH), 7.08 (d, 8H, $J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, ArH), 6.98 (s, 4H, ArH), 6.89 (t, 2H, $J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, ArH), 6.74-6.68 (m, 6H, ArH), 4.54 (s, 4H, ArCH_2Br), 4.13 (t, 4H, $J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, ArOCH_2), 3.89 – 3.83 (m, 8H, ArOCH_2), 3.82 (s, 8H, ArCH_2Ar), 3.71 (t, 4H, $J_{\text{H,H}} = 4.9$ Hz, OCH_2), 3.64 – 3.54 (m, 8H, OCH_2); IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3059 (CH, st (aromatic)), 2910 (CH, st), 1589, 1494, 1465 ($\text{C}=\text{C}$, st), 1252 ($\text{C}-\text{O}$, st), 606 (CH-Br, st) Elemental analysis: Anal calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{60}\text{O}_{12}\text{Br}$: C, 65.46 %; H, 5.49 % Found: C, 65.89 %; H, 6.06 %

1,3-Alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 (8) ใส่โลหะโซเดียมที่ตัดเป็นชิ้นเล็กๆ (0.46 กรัม 20 มิลลิโมล) ลงในขวดกันกลม 2 คอขนาด 100 มิลลิลิตรที่บรรจุเอทานอล (10 มิลลิลิตร) คลสารละลายจนโลหะละลายหมด หยดสารละลาย cyclen. 2 H_2SO_4 (0.37 มิลลิลิตร 1.0 มิลลิโมล) ในน้ำ (5 มิลลิลิตร) คนสารละลายเป็นเวลา 30 นาที หยดสารละลายของ 22 (1.10 กรัม 1.0 มิลลิโมล) ในแอซิโตไนโตรล์ (200 มิลลิลิตร) อย่างช้าๆ คนสารละลายตลอดเวลาพร้อมทั้งรีฟลักซ์ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ทิ้งให้สารละลายเย็นแล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุนจะได้ของเหลวหนืดสีเหลือง ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (100 มิลลิลิตร) สกัดสารละลายด้วยน้ำ (2 x 50 มิลลิลิตร) แยกเอาชั้นสารละลายอินทรีย์มาทำให้น้ำด้วย Na_2SO_4 anhydrous กรองแล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นสุญญากาศแบบหมุน นำของแข็งที่ได้มาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟี (aluminium oxide gel) โดยใช้ CH_2Cl_2 / acetone : 75/25 เป็นตัวชะ ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว (0.05 กรัม, 10 %, mp 190-200 °C (dec.)) $^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz): 7.49 (d, 2H, $J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, ArH), 7.15 (t, 2H, $J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, ArH), 7.08 (t, 4H, $J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, ArH), 7.03 (d, 4H, $J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ArH), 6.97 (s, 4H, ArH), 6.92 (t, 2H, $J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, ArH), 6.82 - 6.70 (m, 6H, ArH), 4.13 (t, 4H, $J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, ArOCH_2), 3.79 (s, 8H, ArCH_2Ar), 3.77 - 3.72 (m, 20H, NCH_2 and OCH_2), 3.63 - 3.53 (m, 8H, ArCH_2N and OCH_2), 3.54 (t, 4H, $J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, OCH_2), 2.82 (d, 8H, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, HNCH_2);

IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3058 (CH, st(aromatic)), 2918 (CH, st), 1635 (C-N, st), 1589, 1494, 1465 (C=C, st), 1362 (C-N, st), 1243, 1049 (C-O, st); ES -TOF MS (m/z): 1110.3 (100 %), 1111.3 (59.3 %); Elemental analysis: Anal calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{78}\text{O}_{10}\text{N}_4 \cdot 0.5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 71.32 %; H, 6.55 %; N, 4.84% Found: C, 70.81%; H, 6.55%; N, 2.48%

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ 8

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ 8 กับ K^+ , Cs^+ และ Zn^{2+} picrates ละลายของลิแกนด์ 8 ด้วย CDCl_3 ในหลอด NMR จากนั้นนำไปวัดสเปกตรัม นำมาเติมเกลือพิเครตแล้วทำการวัดสเปกตรัม ทุกๆ 24 ชั่วโมง

การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ 8 กับเกลือสังกะสี เตรียมสารละลายลิแกนด์ 8 ใน CDCl_3 เข้มข้น 0.025 M และนำเกลือสังกะสี (ZnSO_4 , $\text{Zn}(\text{AcO})_2$, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, ZnCO_3 , ZnCl_2 , ZnBr_2 และ ZnI_2) มาละลายด้วย methanol- d_4 (01 มิลลิลิตร) ในหลอด NMR ปิเปตสารละลายของลิแกนด์ 8 ปริมาตร 0.2 มิลลิลิตรใส่ลงไปทุกๆ หลอดแล้วทำการวัดสเปกตรัมทุกๆ 24 ชั่วโมง

การไทเทรตลิแกนด์ 8 กับ ZnSO_4 เตรียมสารละลายลิแกนด์ 8 ใน CDCl_3 เข้มข้น 0.025 M แล้วปิเปตมา 0.2 มิลลิลิตรใส่ลงในสารละลาย ZnSO_4 ที่ละลายอยู่ใน methanol- d_4 (01 มิลลิลิตร) ในหลอด NMR 0-2 equivalent ทุกๆ หลอด (ตามอัตราส่วนในตารางที่ 1) ทำการวัด NMR สเปกตรัมทุกๆ 24 ชั่วโมง

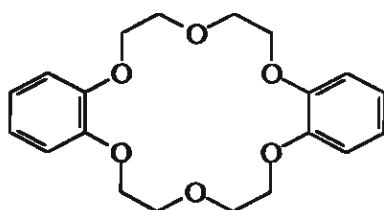
Mole ratio $\text{Zn}^{2+} : 8$	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (มก.)	ปริมาตรของ (มล.)		
		0.025 M ของ 8	CDCl_3	CD_3OD
0.0 : 1.0	0	0.2	0.2	0.1
0.2 : 1.0	0.3	0.2	0.2	0.1
0.4 : 1.0	0.6	0.2	0.2	0.1
0.6 : 1.0	0.9	0.2	0.2	0.1
0.8 : 1.0	1.2	0.2	0.2	0.1
1.0 : 1.0	1.4	0.2	0.2	0.1
1.4 : 1.0	2.0	0.2	0.2	0.1
2.0 : 1.0	2.9	0.2	0.2	0.1

การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์ 8 กับอินทรีย์โมเลกุล นำสารละลายลิแกนด์ 8 ใน CDCl_3 เข้มข้น 0.025 M มา 0.2 มิลลิลิตรใส่ลงในหลอด NMR 0-2 เติมอินทรีย์โมเลกุล (phenol, aniline, catechol, resorcinol, dihydroquinone และ phthalic acid) 1 equivalent ทำการวัด NMR สเปกตรัม ก่อนและหลังเติมและทุกๆ 24 ชั่วโมง

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

การสังเคราะห์ 1,3-Alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 (8)

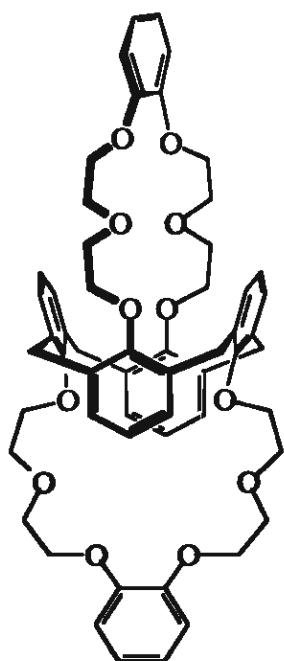
ในการสังเคราะห์ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) ในครั้งแรกได้ทำการสังเคราะห์ โดยทำปฏิกิริยาระหว่าง catechol และ diethylene glycol ditosylate (10) ซึ่งใช้ K_2CO_3 เป็นเบสปรากฏว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้ส่วนใหญ่จะเป็น dibenzo-18-crown-6 ถึงแม้จะเปลี่ยนไปใช้เบสชนิดอื่น อาทิเช่น LiOH , Et_3N , Na_2CO_3 ก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจาก template effect ที่เกิดขึ้นในการสังเคราะห์เหมือนกับที่ได้ รายงานไว้ในบทความเกี่ยวกับการค้นพบ crown ether²⁸ ดังนั้นจึงได้เปลี่ยนแนวทางในการสังเคราะห์ โดยได้ทำการเตรียม diethylene glycol monotosylate (11) เพื่อนำมาต่อกับ catechol จากการทดลองพบว่า ปฏิกิริยา monotosylation ของ diethylene glycol นั้นจะได้ diethylene glycol ditosylate (10) เป็น ผลิตภัณฑ์เสียส่วนใหญ่ (monotosylate (11) มีเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์เป็น 22 % ส่วน ditosylate (10) มี



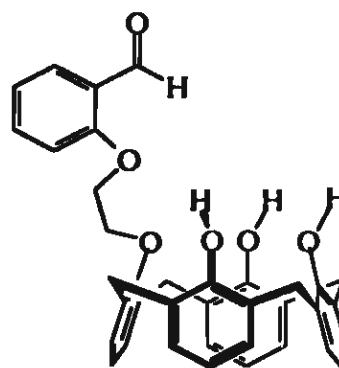
dibenzo-18-crown-6

เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์เป็น 36 %) ซึ่งปฏิกิริยา tosylation ครั้งที่สองบน monotosylate (11) คาดว่าจะเกิดได้ดีกว่า diethylene glycol เอง ทั้งนี้เนื่องจาก monotosylate (11) สามารถละลายในไดคลอโรมีเทน ได้ดีกว่า หลังจากนั้นจึงได้เปลี่ยนมาใช้ diethylene glycol monochlorohydrin เป็นสารตั้งต้นเพื่อใช้ทำ ปฏิกิริยากับ catechol ผลิตภัณฑ์ที่ได้สามารถนำไปทำปฏิกิริยา tosylation ต่อโดยไม่ต้องผ่านการทำสาร ให้บริสุทธิ์ ซึ่งจะได้ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากผล การทดลองพบว่าแนวทางในการสังเคราะห์ที่ 3 ให้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์โดยรวมสูงที่สุด (45 %) รองลงมา เป็นแนวทางที่ 2 (22 %) และแนวทางแรกทางได้วางแผนไว้ตั้งแต่ต้นให้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์โดยรวมต่ำที่ สุด (5 %) สารที่สังเคราะห์ได้มีโครงสร้างที่สอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ทางสเปกโตรสโกปี

หลังจากนั้นได้นำเอา 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) มาแทนที่บน calix[4]arene ในอัตราส่วน 1 : 1 โดยใช้ K_2CO_3 ในแอซิโตไนโตรล์เป็นเบส เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาสามารถแยกสาร 1,3-alternate calix[4]-bis-benzo crown-6 เป็นผลิตภัณฑ์หลัก (26 %) ในขณะที่ calix[4]-benzo crown-6 (15) มีเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ที่ต่ำ (9 %) จากการตรวจสอบด้วยโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมพบว่า เฟรมเวิร์คของ calix[4]arene ของสารประกอบ 1,3-alternate calix[4]-bis-benzo crown-6 มีโครงสร้างเป็นแบบ 1,3-alternate ทั้งนี้เพราะพบพีคของ methylene เป็น singlet ที่ 3.77 พีพีเอ็มเพียงพีคเดียว อีกทั้งยังพบอัตราส่วนของโปรตอนแอลิเฟติกกับโปรตอนแอโรมาติกที่สอดคล้องกัน จากการที่ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น double bridge มากกว่า monobridge (15) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ calix[4]-benzo crown-6 (15) มีการจัดตัว (preorganise) พร้อมทั้งจะทำปฏิกิริยาได้ดีกว่า calix[4]arene เอง ซึ่งสารนี้เป็นที่รู้จักกันดีว่าสามารถจับกับไอออนของโลหะอัลคาไลได้เป็นอย่างดี⁹



1,3-Alternate calix[4]-bis-benzo crown-6



calix[4]-monobenzaldehyde

ดังนั้นเราจึงได้เปลี่ยนแนวทางในการสังเคราะห์โดยนำเอา calix[4]arene มาต่อกับ 2-(2-bromoethoxy)benzaldehyde (13) ก่อน ซึ่งเราได้ทำการทดลองโดยใช้สภาวะในการสังเคราะห์เช่นเดียวกับที่ใช้โดยทั่วๆ ไป กล่าวคือใช้ K_2CO_3 ในแอซิโตไนโตรล์เป็นเบส จากผลการทดลองพบว่าสารที่สังเคราะห์ได้เป็น calix[4]-monobenzaldehyde ซึ่งทราบได้จากการเปรียบเทียบค่าอินทิเกรชันของหมู่แอลดีไฮด์ที่ 10.61 พีพีเอ็มกับหมู่ ArOH ซึ่งปรากฏที่ 9.53 และ 9.23 พีพีเอ็ม (1:2:1) และไม่พบ 1,3-calix[4]-dibenzaldehyde (18) ดังที่ต้องการ จากความพยายามโดยการเปลี่ยนเบสไปเป็น Na_2CO_3 ในแอซิโตไนโตรล์ผลปรากฏว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้รับเป็น 1,3-calix[4]-dibenzaldehyde (18) ที่ต้องการ จากนั้นจึงนำสารที่ได้มาเชื่อมสะพานกับ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) ซึ่งปรากฏว่าปฏิกิริยาเกิดได้ดีมาโดย

ได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตเกินถึง 98 % หลังจากทำให้บริสุทธิ์ ซึ่งเป็นการยืนยันว่า 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) สามารถเชื่อมต่อกับ calix[4]arene ได้ดีมาก อนุพันธ์ 16 ที่สังเคราะห์ได้มีโครงสร้างของ calix[4]arene เป็น 1,3-alternate โดยดูได้จากสัญญาณ singlet ที่ 3.89 พีพีเอ็ม เมื่อนำเอสาร 16 มาควมแน่นกับ diethylene triamine ผลปรากฏว่าไม่พบพีก imine ที่ประมาณ 8.6 พีพีเอ็มบนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมและจากการสังเกตพบว่าสารที่ได้จะมีลักษณะเป็นยางเหนียวคล้ายพอลิเมอร์

จากความล้มเหลวในการเตรียม Schiff's base (17) จึงได้เปลี่ยนแนวทางในการสังเคราะห์โดยเปลี่ยน alkylating agent จาก 2-(2-bromoethoxy)benzaldehyde (13) มาเป็น 2-(2-bromoethoxy)benzyl alcohol (14) ซึ่งเมื่อนำมาต่อกับ calix[4]arene โดยใช้ Na_2CO_3 ในเอซิโตไนโตรลเป็นเบสจะได้ 1,3-calix[4]-dibenzyl alcohol (19) เป็นผลิตภัณฑ์โดยสามารถยืนยันตำแหน่งของหมู่ 2-ethoxybenzyl alcohol ในตำแหน่ง 1, 3 (หรือ distal) และโครงสร้างของ calix[4]arene ที่เป็น cone ได้ด้วยเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมซึ่งปรากฏพีก doublet (AB system) ที่ 4.39, 3.45 พีพีเอ็ม ($J_{\text{H-H}} = 13.0 \text{ Hz}$) หลังจากนั้นไปเชื่อมสะพานกับ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) โดยการรีฟลักซ์ที่มี K_2CO_3 ในเอซิโตไนโตรลเป็นเบสจะได้ 1,3-alternate calix[4]-dibenzyl alcohol-benzo crown-6 (20) เป็นผลิตภัณฑ์ โดยหน่วย calix[4]arene เปลี่ยนโครงสร้างไปเป็น 1,3-alternate ซึ่งระบุได้ด้วยเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมซึ่งปรากฏพีกของสะพาน methylene เป็น singlet ที่ 3.81 พีพีเอ็ม

สำหรับการเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีของ 20 ให้เป็น leaving groups เพื่อนำไปทำปฏิกิริยากับ cyclen. $2\text{H}_2\text{SO}_4$ นั้น ในตอนแรกได้พยายามเปลี่ยนให้เป็นหมู่ tosylate (Ts) ก่อนโดยนำเอา 1,3-alternate calix[4]-dibenzyl alcohol-benzo crown-6 (20) มาทำปฏิกิริยากับ tosyl chloride ใน CH_2Cl_2 โดยมี Et_3N เป็นเบสและมี DMAP เป็นคะตะลิสต์ หลังจากทำการแยกผลิตภัณฑ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีปรากฏว่าไม่ได้สารที่ต้องการ (1,3-alternate calix[4]-di(benzyltosylate)-benzo crown-6 (21)) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความเกะกะของอนุพันธ์ 20 ที่จะเข้าทำปฏิกิริยาหรืออาจเกิดจากความว่องไวของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น ดังนั้นเราจึงได้ทำการเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีของ 20 ให้เป็นหมู่โบรมีน โดยนำอนุพันธ์ 20 มาทำปฏิกิริยากับ PBr_3 โดยมี pyridine เป็นเบส ซึ่งภายหลังจากทำการแยกสารด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีแล้วพบว่าได้ 1,3-alternate calix[4]-di(benzylbromide)-benzo crown-6 (22) เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีเปอร์เซ็นต์ผลผลิตเกินถึง 98 % โดยเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมชี้ให้เห็นว่าสัญญาณ singlet ของหมู่ ArCH_2 ที่ต่ออยู่กับหมู่ไฮดรอกซีเคลื่อนที่จาก 4.65 พีพีเอ็มไปอยู่ที่ 4.54 พีพีเอ็ม

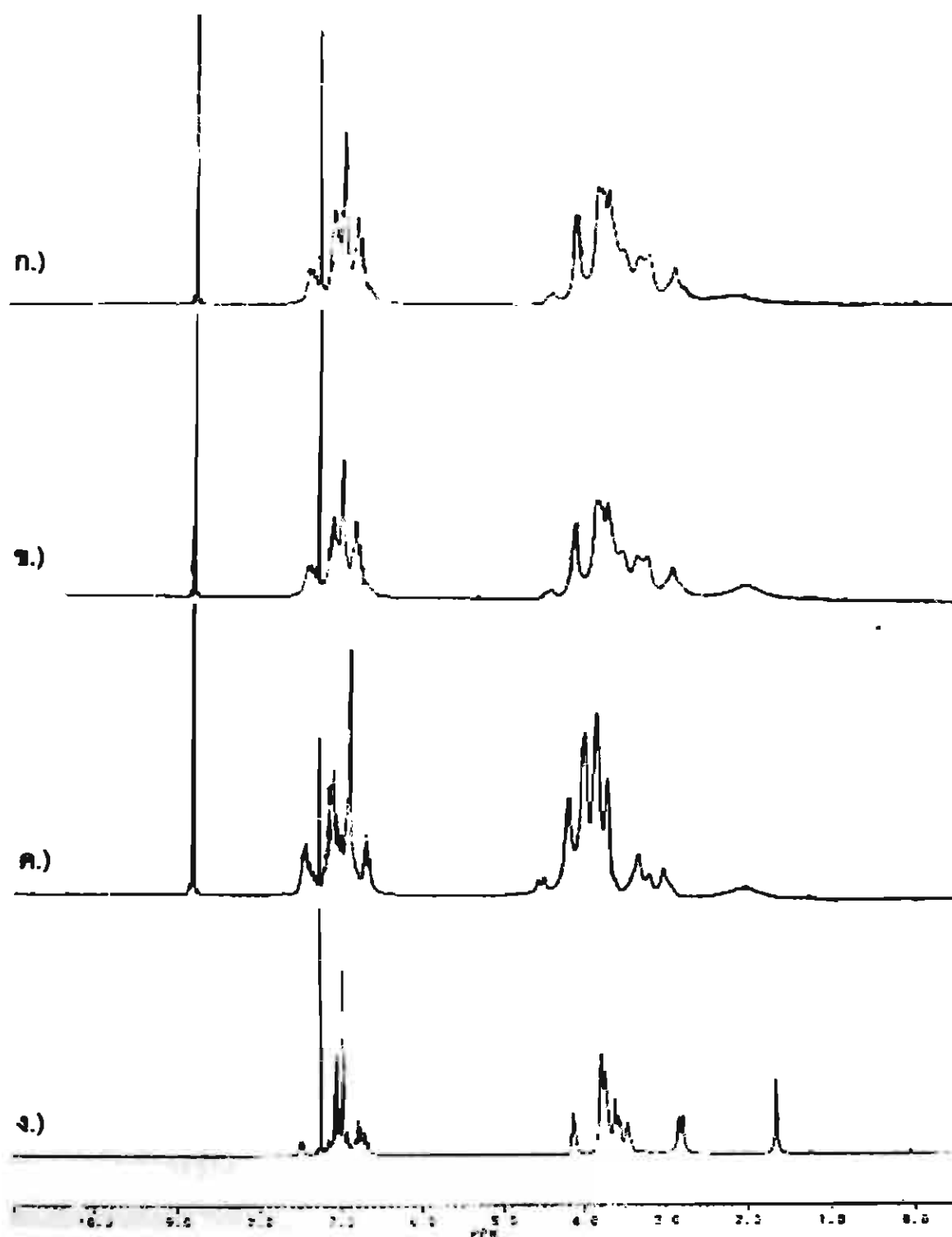
เมื่อนำ 1,3-alternate calix[4]-di(benzylbromide)-benzo crown-6 (22) มาเชื่อมต่อกับ cyclen ซึ่งสร้างจาก cyclen. $2 \text{H}_2\text{SO}_4$ ที่ทำปฏิกิริยากับ NaOEt ที่ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง Na กับ EtOH ภายหลังจากการทำปฏิกิริยาและทำการแยกผลิตภัณฑ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีโดยใช้ alumina เป็นตัวดูดซับแล้วสามารถแยก 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 (8) ได้โดยมีเปอร์เซ็นต์

ผลิตภัณฑ์เพียง 10 % ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสารทั้งสองมีตำแหน่งที่เกิดปฏิกิริยาได้สองตำแหน่งจึงอาจเกิดเป็นพอลิเมอร์ได้ ลิแกนด์ 8 ที่สังเคราะห์ได้มีโครงสร้างที่สอดคล้องกับข้อมูลทางสเปกโตรสโกปี

การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์ 8

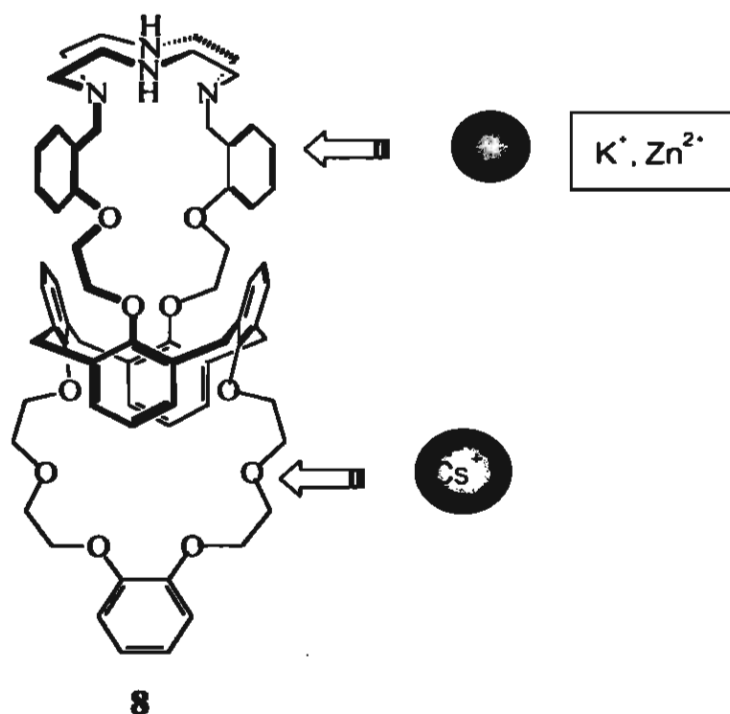
จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนโดยการติดตามด้วยโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกโตรสโกปี ในเบื้องต้นได้ทำการศึกษากการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเกลือของโลหะอัลคาไลไพเคเรต ทั้งนี้เนื่องจากเกลือโลหะไพเคเรตไม่ละลายใน CDCl_3 แต่จะละลายก็ต่อเมื่อเกลือนั้นถูก complexed และเนื่องจากไพเคเรตไอออน (Pic^-) มีโปรตอนอยู่ 2 ตัวซึ่งจะปรากฏเป็น singlet ที่ประมาณ 8.7-8.9 พีพีเอ็ม เราจึงสามารถหา stoichiometry ของสารประกอบเชิงซ้อนนั้นได้ เมื่อเปรียบเทียบกับเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้กับลิแกนด์พบว่าลิแกนด์ 8 สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ CsPic และ KPic แบบ 1:1 ภายใน 1 สัปดาห์โดยมีสัญญาณของไพเคเรตโปรตอนปรากฏอยู่ที่ 8.80 และ 8.76 พีพีเอ็มตามลำดับ สำหรับสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างลิแกนด์ 8 กับ ZnPic_2 ปรากฏว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบ 1:1 ใช้เวลานานกว่า กล่าวคือใช้เวลาถึง 2 สัปดาห์ สำหรับสัญญาณของไพเคเรตโปรตอนในสารประกอบเชิงซ้อนนี้จะปรากฏอยู่ที่ 8.78 พีพีเอ็ม

สำหรับสารประกอบเชิงซ้อน 8. CsPic พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมโดยสัญญาณของ glycolic protons เปลี่ยนจาก multiplet ที่ 3.78-3.72 พีพีเอ็มไปเป็น singlet ที่ 3.99 พีพีเอ็มและสัญญาณ singlet ของโปรตอนของหน่วยเบนโซเคลิออนที่จาก 7.02 พีพีเอ็มไปอยู่ที่ 6.86 พีพีเอ็ม ซึ่งแสดงว่า Cs^+ ถูกจับอยู่ในโพรง benzo crown และเกิด π -M interaction เหมือนกับที่ได้มีการรายงานมาแล้ว²⁹ ในกรณีของสารประกอบเชิงซ้อน 8. KPic พบว่ามีการเคลื่อนที่ของสัญญาณของ glycolic protons เปลี่ยนจาก triplet ที่ 3.46 พีพีเอ็มไปเป็น multiplet ที่ 3.76-3.61 พีพีเอ็ม อีกทั้งยังพบว่าสัญญาณ doublet ของ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ย้ายจาก 2.84 พีพีเอ็มไปเป็น broad signal ที่ 3.20 พีพีเอ็ม ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ชี้ให้เห็นว่า K^+ ถูกจับไว้ในโพรง cyclen และสำหรับสารประกอบเชิงซ้อน 8. ZnPic_2 พบว่าโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมมีลักษณะคล้ายกับของสเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อน 8. KPic กล่าวคือจะเห็นการเคลื่อนที่ของสัญญาณ doublet ของ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ย้ายจาก 2.84 พีพีเอ็มไปเป็น broad signal ที่ 3.20 พีพีเอ็มเช่นกัน จากข้อมูลทางสเปกตรัมสามารถสรุปได้ว่า Zn^{2+} ถูกจับไว้ในโพรง cyclen เช่นเดียวกับกรณีของสารประกอบเชิงซ้อน 8. KPic



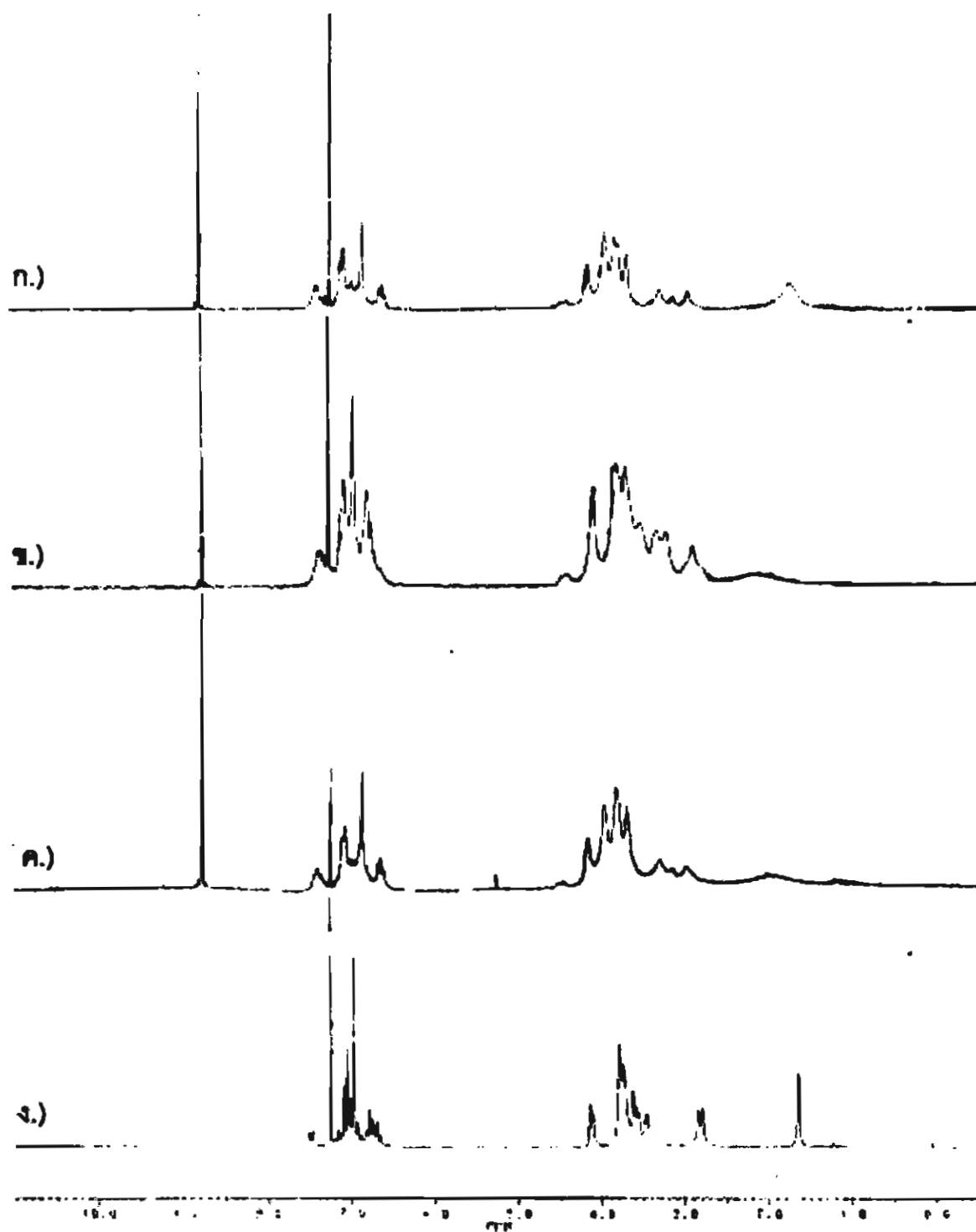
รูปที่ 4 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) 8.ZnPic_2 ข.) 8.KPic ค.) 8.CsPic และ ง.) ลิแกนด์ 8

จากผลการทดลองในการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเกลือฟิเครตทำให้เราสามารถเสนอโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนและสามารถระบุชนิดของ binding sites ได้ว่าสามารถจับไอออนไดได้ดังโครงสร้างต่อไปนี้

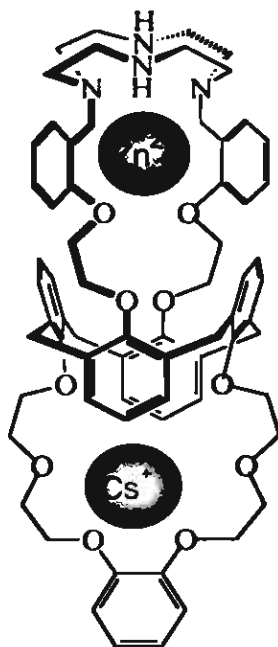


การที่ Cs^+ ไอออนถูกจับในโพรง benzo crown ได้ดีกว่าโพรง cyclen อาจเนื่องมาจาก Cs^+ ถูก stabilized ด้วย π -M interaction และอาจมีสาเหตุมาจากขนาดโพรงที่เหมาะสมกว่า ส่วนไอออน K^+ และ Zn^{2+} ขอบอยู่ในโพรงของ cyclen crown ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากโพรงนี้น่าจะมีขนาดเล็กกว่าและมีลักษณะที่เป็นตามมิติ ซึ่งจะก่อให้เกิด cryptand effect นอกจากนี้ Zn^{2+} ยังชอบจับกับ binding site ที่เป็น soft binding site มากกว่า^{23, 24}

เพื่อที่ศึกษาความสามารถในการเป็น "Hard-Soft receptor" ของลิแกนด์ที่สังเคราะห์ได้ จึงได้นำเอาสารประกอบเชิงซ้อน $8.\text{CsPic}$ แบบ 1:1 มาเติมเกลือ ZnPic_2 ซึ่งพบว่าการเปลี่ยนแปลงของสเปกตรัมซึ่งไม่เหมือนกับทั้งสเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อน $8.\text{CsPic}$ หรือ $8.\text{ZnPic}_2$ (ดูรูปที่ 2) เมื่อทิ้งของผสมไว้เป็นเวลา 3 สัปดาห์พบว่าเกิดสารประกอบ heterobinuclear complex แบบ 1:1:1 ($\text{L}:\text{Cs}^+:\text{Zn}^{2+}$) โดยพิจารณาจากค่าอินทิเกรชันของโปรตอนของพีเคเรต เมื่อพิจารณาโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวพบว่าการเคลื่อนที่ของสัญญาณของ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ย้ายจาก multiplet ที่ 2.82 พีพีเอ็มไปเป็น broad signal ที่ 3.10 พีพีเอ็มอย่างเด่นชัด ซึ่งแสดงว่า Zn^{2+} ไอออนที่เติมลงไปเข้าไปจับอยู่ในโพรงของ cyclen ดังแสดงในโครงสร้างข้างล่าง



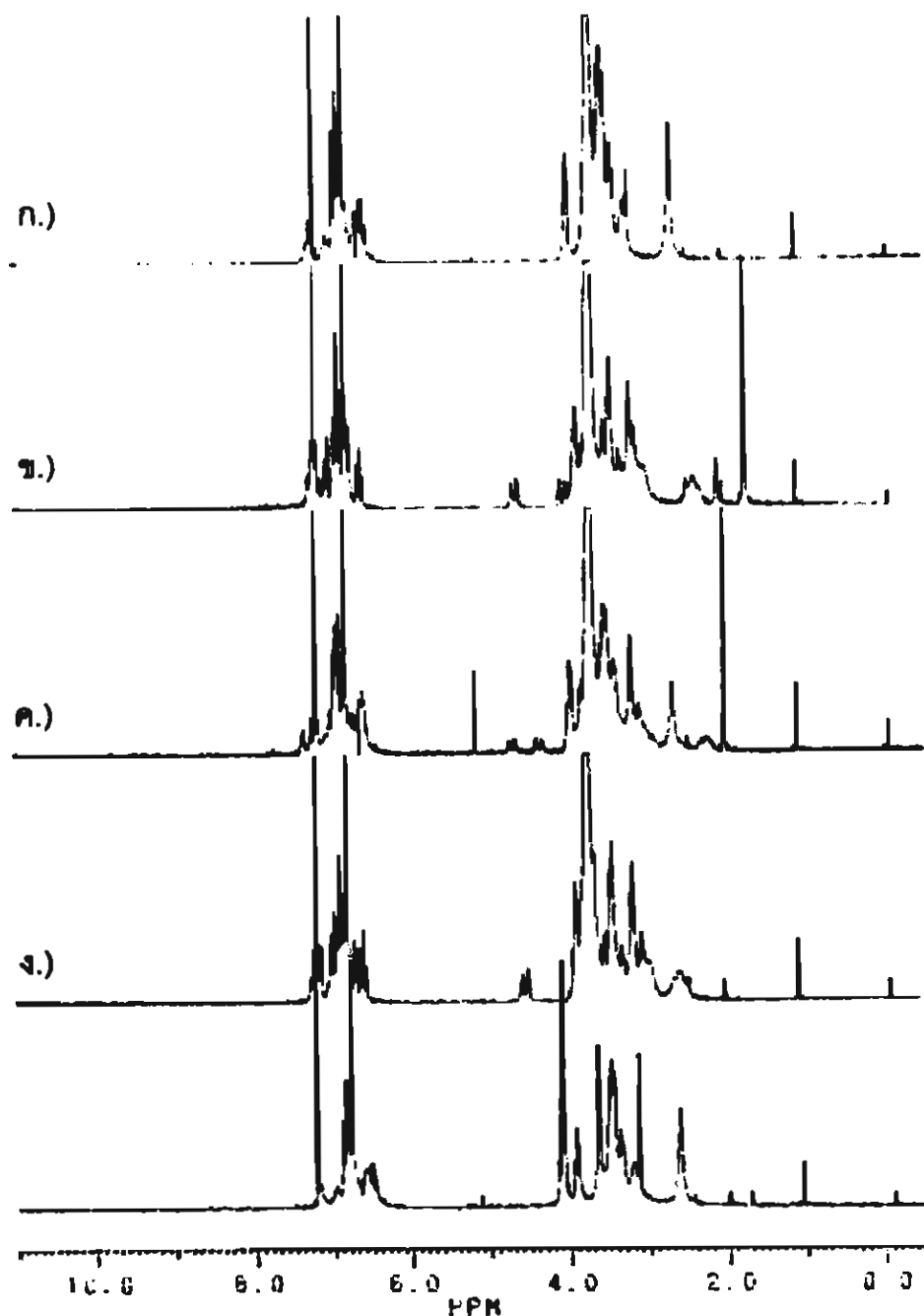
รูปที่ 5 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) $8.\text{CsPic}.\text{ZnPic}_2$ ข.) $8.\text{ZnPic}_2$ ค.) $8.\text{CsPic}$ และ ง.) ลิแกนด์ 8



8

ในการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะแทรนสิชันได้ทำการทดสอบการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะแทรนสิชันหลายชนิด เช่น Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} และ Co^{2+} แต่มีเพียงเฉพาะสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะ Zn^{2+} เท่านั้นที่สามารถศึกษาพฤติกรรมได้ด้วยโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกโตรสโกปี ซึ่งในการศึกษาได้ใช้เกลือของโลหะสังกะสีหลายชนิด ได้แก่ $ZnSO_4$, $Zn(AcO)_2$, $Zn(NO_3)_2$, $ZnCO_3$, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$ และ ZnI_2 ซึ่งเกลือเหล่านี้มีขนาด รูปร่างและความสามารถในการจับของแอนไอออนต่างกัน ซึ่งโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวแสดงดังในรูปที่ 3

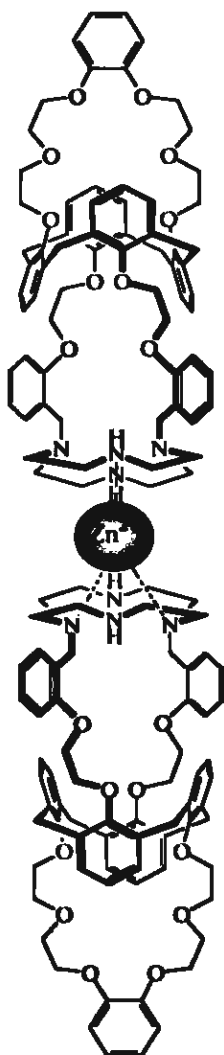
เมื่อเปรียบเทียบโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมพบว่าสเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อนส่วนใหญ่จะมีการเปลี่ยนแปลง ยกเว้นในกรณีของ $ZnCO_3$ ที่มีสเปกตรัมเหมือนกับสเปกตรัมของลิแกนด์ใน $CDCl_3$ ทั้งนี้อาจเกิดจากเมื่อเราเติม ลงในสารละลายของลิแกนด์ 8 ในตัวทำละลายผสมระหว่าง $CDCl_3/CD_3OD$ เกลือ $ZnCO_3$ จะไปถึง CD_3OD มาล้อมรอบตัวเองจนหมด จึงทำให้สเปกตรัมที่ได้เหมือนกับสเปกตรัมของลิแกนด์ 8 ใน $CDCl_3$ หากพิจารณาสเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อน 8. $Zn(NO_3)_2$ จะพบว่าสัญญาณ multiplet ของ NCH_2Ar ที่ 3.26-3.49 พีพีเอ็มเปลี่ยนไปเป็น doublet ที่ 4.65 พีพีเอ็ม ($J_{H-H} = 14.0$ Hz) และสัญญาณ doublet ของ ArH ที่อยู่ติดกับ cyclen ที่ 7.19 พีพีเอ็ม ($J_{H-H} = 7.4$ Hz) เคลื่อนที่ไปที่ 7.34 พีพีเอ็ม ส่วนสัญญาณ triplet จะย้ายจาก 6.96 พีพีเอ็ม ($J_{H-H} = 3.0$ Hz) เคลื่อนที่มาที่ 7.26 พีพีเอ็ม อีกทั้งสัญญาณของ $NHCH_2CH_2NH$ ก็ย้ายจาก multiplet ที่ 2.87 พีพีเอ็มไปเป็น board signal ที่ 3.16 พีพีเอ็ม ด้วยเช่นกัน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเป็นเครื่องยืนยันว่าไอออน Zn^{2+} เข้าไปอยู่ในโพรงของ cyclen เหมือนในกรณีสังกะสีพิเครต



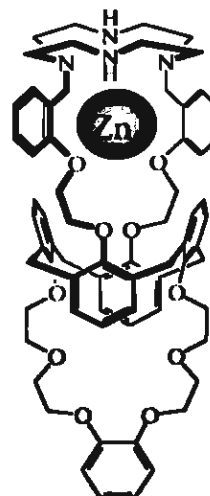
รูปที่ 6 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) $8.\text{ZnCO}_3$ ข.) $8.\text{ZnSO}_4$ ค.) $8.\text{Zn}(\text{AcO})_2$ ง.) $8.\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ และ จ.) ลิแกนด์ 8

สำหรับกรณีของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างลิแกนด์ 8 กับ ZnSO_4 จะพบว่าสัญญาณ multiplet ของ NCH_2Ar ที่ 3.26-3.49 พีพีเอ็มเปลี่ยนไปเป็น doublet ที่ 4.80 และ 4.51 พีพีเอ็ม ($J_{\text{HH}} = 15.3 \text{ Hz}$) และสัญญาณของ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ เปลี่ยนจาก multiplet ที่ 2.87 พีพีเอ็มไปเป็น board signal ที่ 3.02 และ 2.33 พีพีเอ็ม ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับกรณีของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างลิแกนด์ 8 กับ $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ ที่มีการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณของ NCH_2Ar ที่ 3.26-3.49 พีพีเอ็มเปลี่ยนไปเป็น doublet ที่ 4.74 และ 4.13

พีพีเอ็ม ($J_{H,H} = 14.8$ Hz) สำหรับสัญญาณของ $NHCH_2CH_2NH$ เปลี่ยนจาก multiplet ที่ 2.87 พีพีเอ็มไปเป็น board signal ที่ 3.09 และ 2.59 พีพีเอ็ม ซึ่งทั้งสองกรณีนี้เป็นหลักฐานชี้ให้เห็นว่าอาจจะมีสปีชีส์ของสารประกอบเชิงซ้อน 2 สปีชีส์เกิดขึ้น และจากการที่สัญญาณของโปรตอนของลิแกนด์ของสารประกอบเชิงซ้อน 8 กับ $ZnSO_4$ เคลื่อนที่ไปมากกว่าสารประกอบเชิงซ้อน 8 กับ $Zn(AcO)_2$ ชี้ให้เห็นว่าลิแกนด์ 8 จับ $ZnSO_4$ ได้แข็งแรงกว่า $Zn(AcO)_2$ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเมื่อ Zn^{2+} ถูกจับอยู่ในโพรง cyclen แอนไอออนจะถูกปล่อยออกมาซึ่งไอออน SO_4^{2-} จะเกิดพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ NH ได้แข็งแรงกว่า AcO^- สำหรับโครงสร้างที่เป็นไปได้สำหรับสปีชีส์ทั้งสองที่เกิดขึ้น คือ สารประกอบเชิงซ้อนประเภท 2:1 และ 1:1 (L:M) ดังรูป



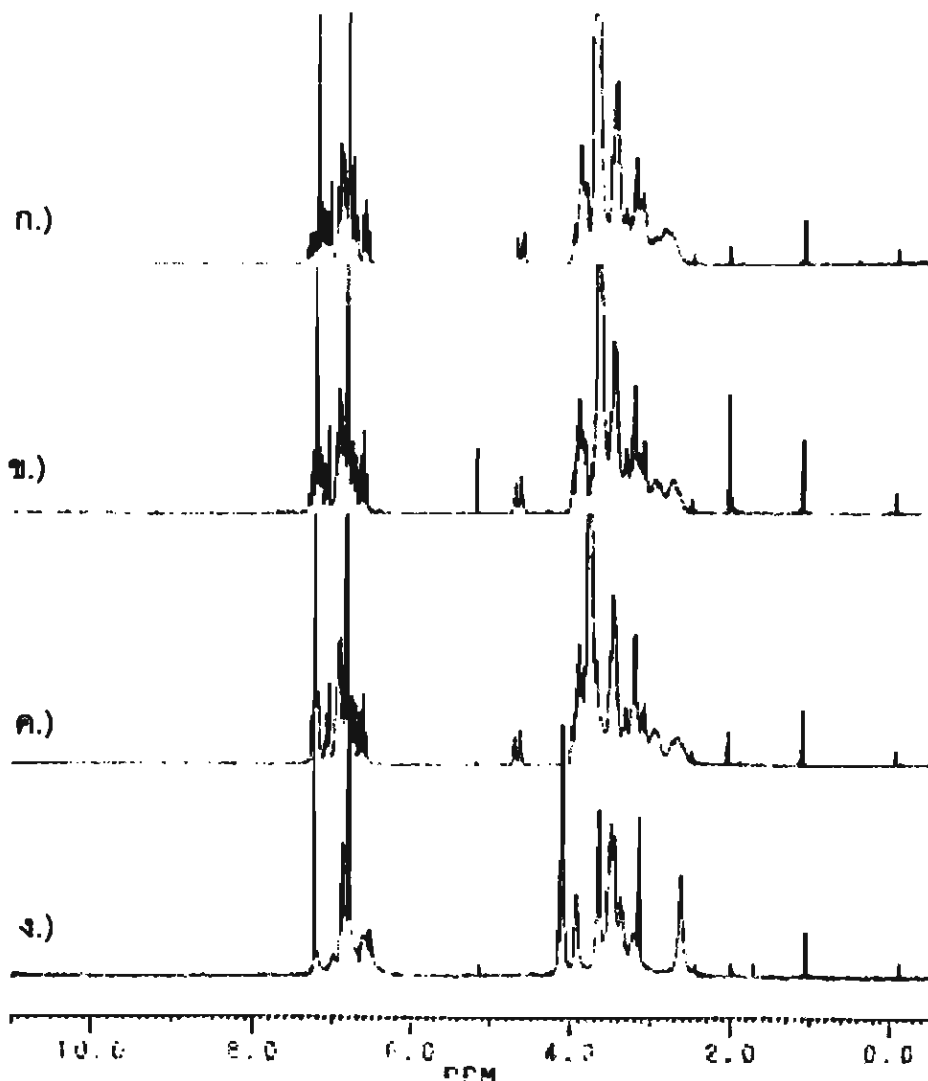
สารประกอบเชิงซ้อนแบบ 2:1



สารประกอบเชิงซ้อนแบบ 1:1

ในวิธีของเกลือสกังกะสียะโลด์พบว่ามีการเคลื่อนที่ของสัญญาณ multiplet ของ NCH_2Ar ที่ 3.26-3.49 พีพีเอ็มไปเป็น doublet ที่ 4.63, 4.72 และ 4.73 พีพีเอ็ม ($J_{H,H} = 13$ Hz) สำหรับเกลือ $ZnCl_2$, $ZnBr_2$ และ ZnI_2 ตามลำดับ และยังพบการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณ multiplet ของโปรตอน $NHCH_2CH_2NH$ จาก 2.87 พีพีเอ็มไปเป็น board signal ที่ 2.70 และ 2.99 พีพีเอ็ม (สำหรับเกลือ $ZnCl_2$) 2.75 และ 2.99

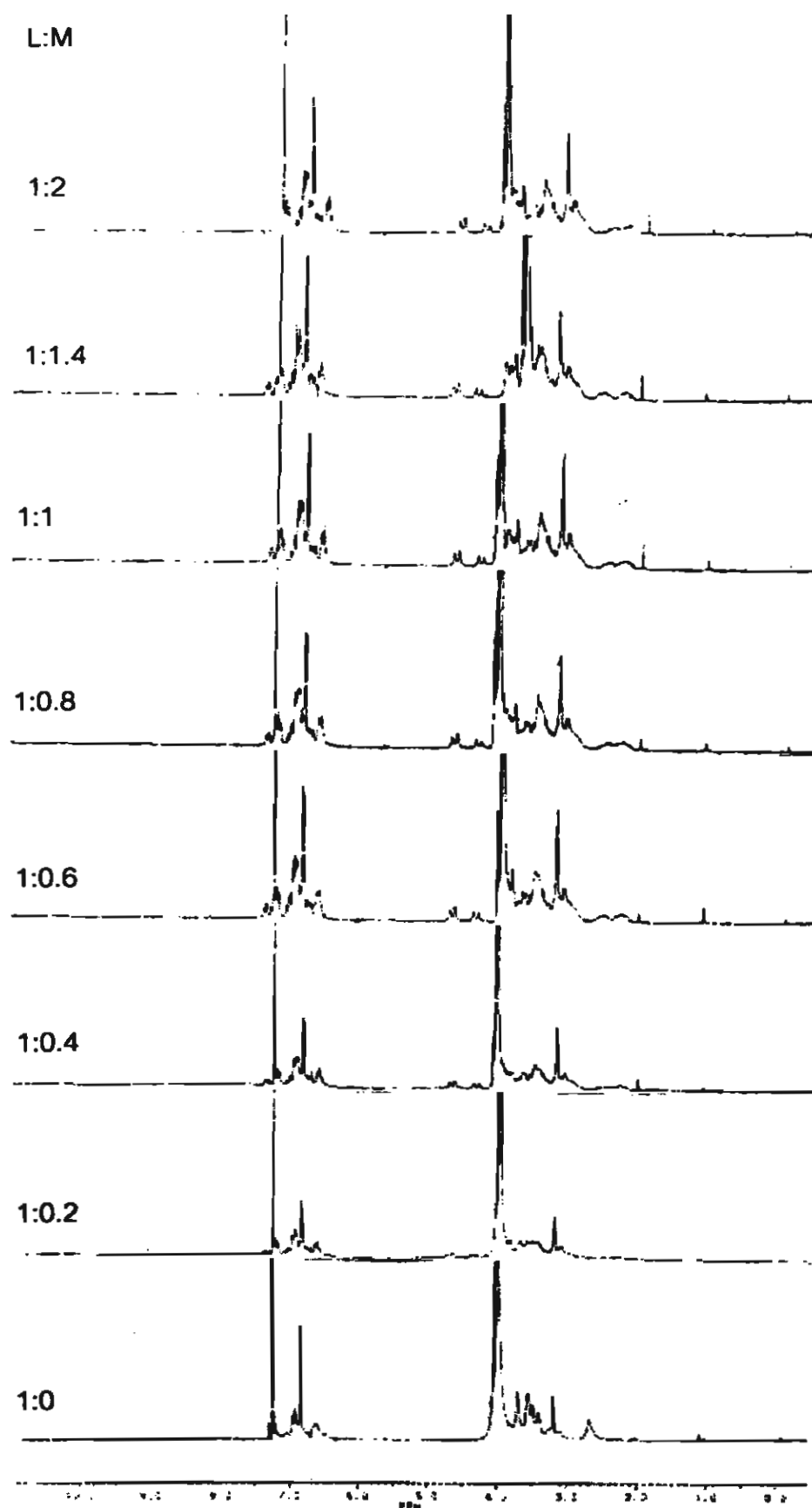
พีพีเอ็ม (สำหรับเกลือ ZnBr_2) และ 2.88 และ 3.01 พีพีเอ็ม (สำหรับเกลือ ZnI_2) การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวชี้ให้เห็นถึงความสามารถในการจับระหว่างลิแกนด์ 8 กับเกลือสังกะสีได้เป็นอย่างดี ซึ่งลำดับของความแรงในการจับ คือ $8.\text{ZnI}_2 > 8.\text{ZnBr}_2 > 8.\text{ZnCl}_2$ การที่ลำดับความแรงของการจับระหว่างลิแกนด์ 8 กับเกลือสังกะสีเป็นดังนี้อาจเนื่องมาจากความสามารถในการเป็นลิแกนด์ของ $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$



รูปที่ 7 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) $8.\text{ZnI}_2$ ข.) $8.\text{ZnBr}_2$ ค.) $8.\text{ZnCl}_2$ และ ง.) ลิแกนด์ 8

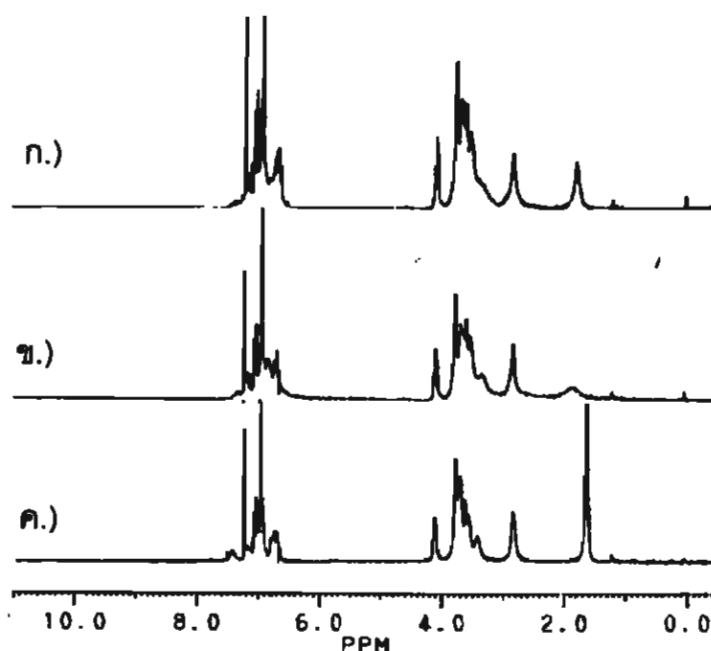
จากการที่สังเกตพบสัญญาณของ ArCH_2N ในสารประกอบเชิงซ้อน $8.\text{ZnSO}_4$ และ $8.\text{Zn}(\text{AcO})_2$ แบ่งออกเป็นสองชุด ซึ่งเป็นสาเหตุให้มีการตั้งสมมติฐานในการเกิดสปีชีส์ของสารประกอบเชิงซ้อนเป็น 2:1 และ 1:1 เพื่อเป็นการพิสูจน์ปรากฏการณ์ดังกล่าวจึงได้ทำ NMR titration ระหว่างลิแกนด์ 8 กับ ZnSO_4 ซึ่งผลการทดลองปรากฏว่าสัญญาณ doublet ที่ 4.69 พีพีเอ็มมีอินทิเกรชันสูงขึ้นเมื่อความเข้มข้นของ ZnSO_4 สูงขึ้นในขณะที่สัญญาณ doublet ที่ 4.36 พีพีเอ็มผลการทดลองดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าสัญญาณ doublet ที่ 4.69 พีพีเอ็มน่าจะมาจากสปีชีส์ที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนเป็น 1:1 ในขณะที่สัญญาณ doublet ที่ 4.36

ที่พีเอ็มควรจะเป็นของ สารประกอบเชิงซ้อนเป็น 2:1 ซึ่งจะมีปริมาณลดลงเมื่อความเข้มข้นของไอออนโลหะเพิ่มสูงขึ้น



รูปที่ 8 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200MHz) ของ NMR titration ระหว่างลิแกนด์ 8 กับ ZnSO_4

การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์ 8 กับอินทรีย์โมเลกุล เนื่องจากลิแกนด์ 8 มีหมู่เอมีนซึ่งสามารถทำหน้าที่เป็น hydrogen-bond donor/acceptor binding sites ได้ ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจทำการศึกษาสมบัติในการจับกับอินทรีย์โมเลกุลโดยอาศัยพันธะไฮโดรเจน จากการศึกษาการจับระหว่างลิแกนด์ 8 กับโพลีอินพบว่าไม่สามารถเกิดการ inclusion ของโพลีอินเข้าไปในโมเลกุลของลิแกนด์ 8 ได้ จากผลการทดลองดังกล่าวจึงได้เลือกสารอินทรีย์ที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับ host 8 ได้ อันได้แก่ ฟีนอลและแอนิลีน ซึ่งเป็นตัวแทนของ monosubstituted benzenes และ catechol, resorcinol, hydroquinone และ phthalic acid เป็นตัวแทนของ disubstituted benzenes

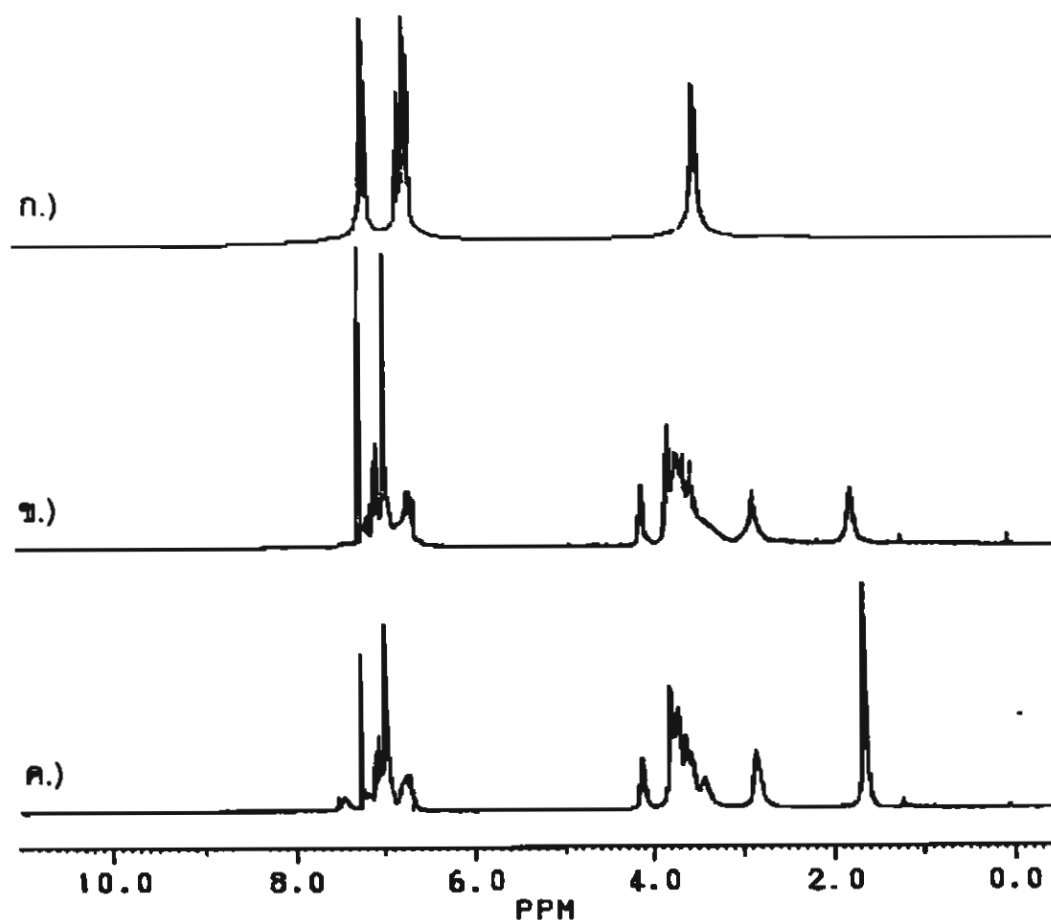


รูปที่ 9 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) 8-Aniline ข.) 8-Phenol และ ค.) ลิแกนด์ 8

จากผลของโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมในรูปที่ 9 ซึ่งสังเกตพบการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณของโปรตอนของลิแกนด์ 8 ในทั้งสองกรณีซึ่งแสดงให้เห็นว่าลิแกนด์ 8 สามารถจับกับสารอินทรีย์ที่มีหมู่ที่มีสมบัติ hydrogen-bond donor/acceptor ได้

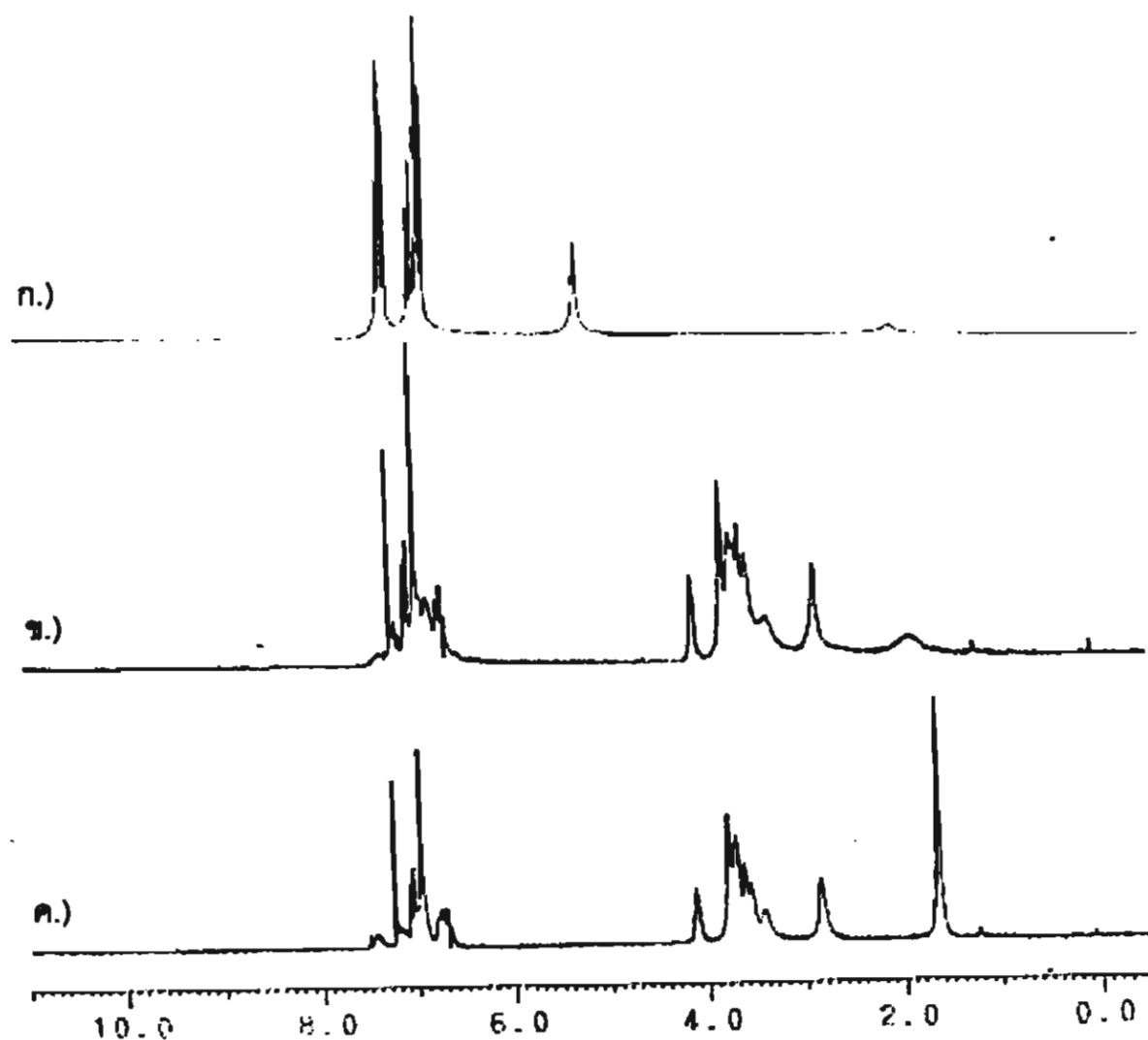
เมื่อพิจารณาโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมในรูปที่ 10 ซึ่งเป็นการศึกษาการจับตัวของลิแกนด์ 8 กับแอนิลีนจะพบว่าสเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อน 8.aniline ไม่เหมือนกับทั้งของลิแกนด์และของแอนิลีน ซึ่งเราจะสังเกตเห็นการเคลื่อนที่ของสัญญาณของโปรตอน $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ จาก 2.79 พีพีเอ็มไปเป็น broad signal ที่ 2.85 พีพีเอ็ม อีกทั้งยังพบการเปลี่ยนแปลงสัญญาณของ NH_2 ของแอนิลีนจาก 3.48

เป็น 3.56 พีพีเอ็ม ปรากฏการณ์นี้แสดงให้เห็นว่าลิแกนด์ 8 จับแอนิลีนด้วยพันธะไฮโดรเจนซึ่งเกิดขึ้นระหว่างหมู่ NH_2 ของแอนิลีนและหน่วย cyclen



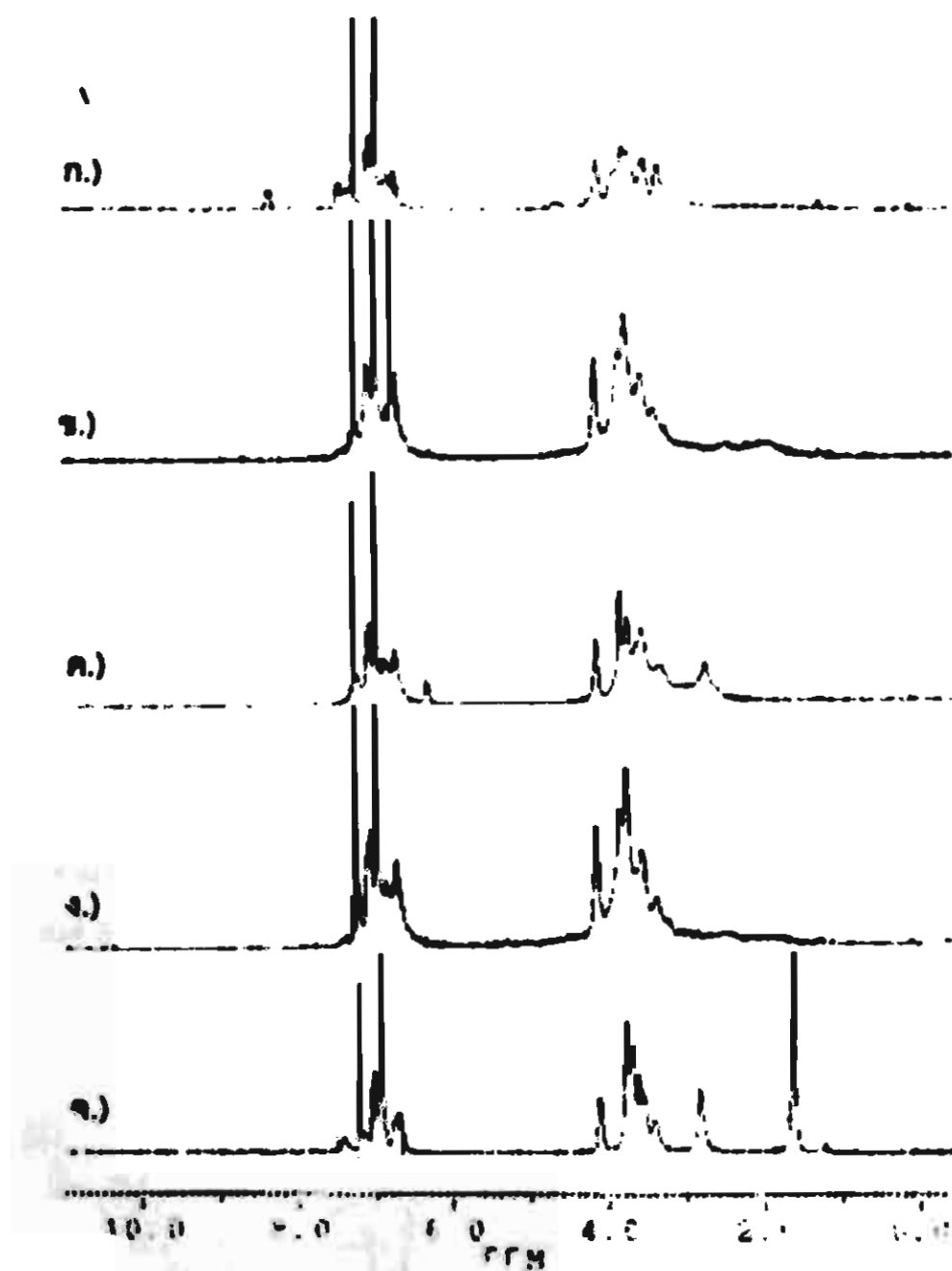
รูปที่ 10 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) Aniline ข.) 8.Aniline และ ค.) ลิแกนด์ 8

ในกรณีของฟีนอลจะพบการเคลื่อนที่ของสัญญาณของโปรตอน $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ จาก 2.79 พีพีเอ็ม ไปเป็น broad signal ที่ 2.85 พีพีเอ็ม อีกทั้งยังพบการเคลื่อนที่ของสัญญาณ singlet ของหมู่ OH ของฟีนอลไปยัง multiplet ที่ 3.78-3.56 พีพีเอ็ม ซึ่งเป็นการชี้ให้เห็นว่ามีการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่ OH ของฟีนอลกับหน่วย cyclen ของลิแกนด์เหมือนในกรณีของแอนิลีน



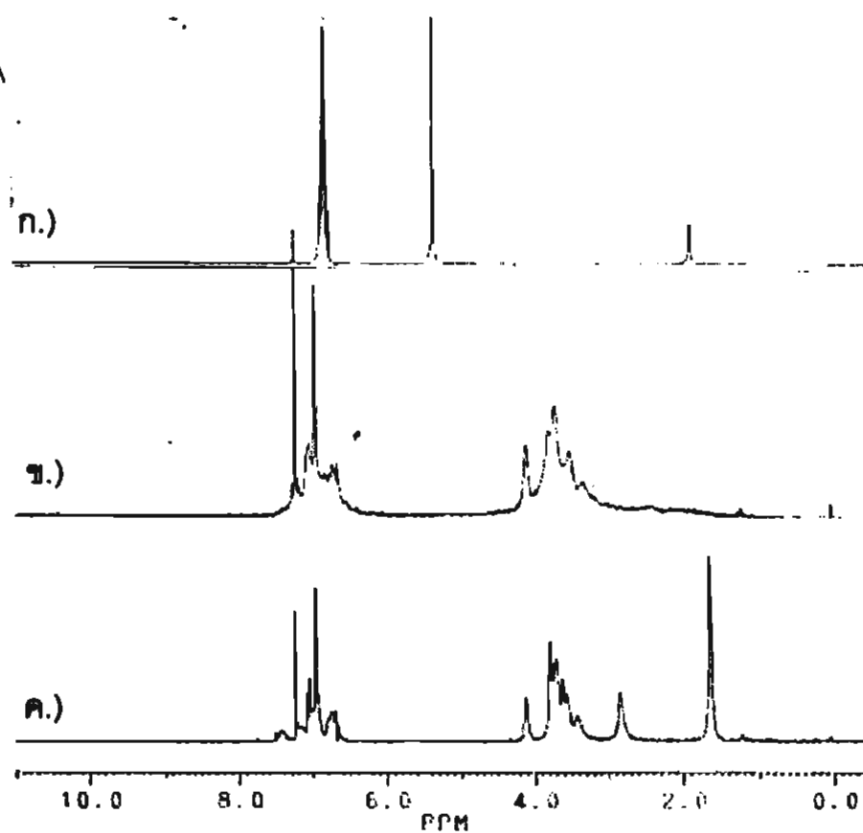
รูปที่ 11 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) Phenol ข.) 8-Phenol และ ค.) ลิแกนด์ 8

สำหรับการจับตัวระหว่างลิแกนด์ 8 กับ catechol, resorcinol, hydroquinone และ telephthalic acid ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบสเปกตรัมของสารประกอบเชิงซ้อนในทุกกรณีกับลิแกนด์ 8 จะพบการเคลื่อนที่ของสัญญาณของ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ของหน่วย cyclen และ ArH ที่อยู่ใกล้กับหน่วย cyclen ไปทาง up-field ซึ่งบ่งบอกให้ทราบว่าเกิดการจับระหว่างลิแกนด์กับ guests ขึ้น

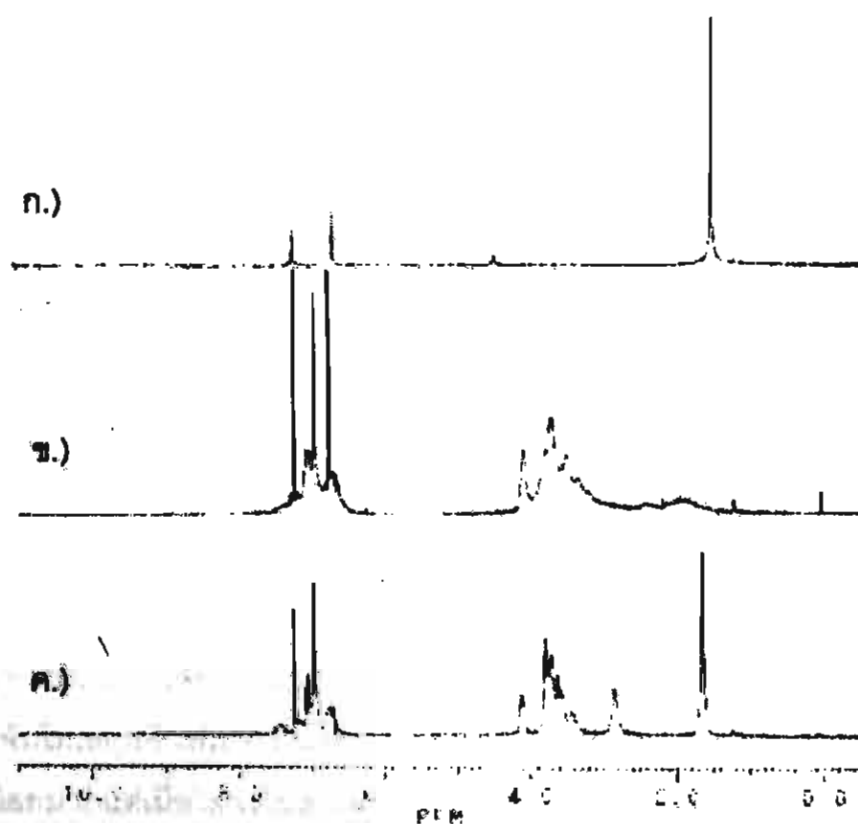


รูปที่ 12 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ n.) 8.phthalic acid ข.) 8.hydroquinone ค.) 8.resorcinol ง.) 8.catechol และ จ.) ลิแกนด์ 8

ในการนิการจับตัวระหว่างลิแกนด์ 8 กับ catechol ซึ่งเป็น *o*-isomer ของ dihydroxy benzene พบว่ามีลักษณะคล้ายกับในการนิของลิแกนด์ 8 กับ dihydroquinone ซึ่งเป็น *p*-isomer กล่าวคือพบการเคลื่อนที่ของสัญญาณของ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ของหน่วย cyclen จาก 2.85 พีพีเอ็มไปอยู่ที่ 3.34 พีพีเอ็ม นอกจากนี้ยังพบการเคลื่อนที่ของสัญญาณของ ArH ที่อยู่ใกล้กับหน่วยของ cyclen จาก 7.50 พีพีเอ็มไปเป็น broad signal อยู่ที่ 7.33 พีพีเอ็ม ในส่วนของโมเลกุล guests พบว่าสัญญาณของ ArH ของ hydroquinone ที่ 6.70 พีพีเอ็มเคลื่อนที่อยู่ที่ 6.64 พีพีเอ็ม ผลการทดลองที่ได้สามารถสรุปได้ว่าทั้ง catechol และ dihydroquinone สามารถจับกับลิแกนด์ 8 ได้ด้วยพันธะไฮโดรเจนได้แรงพอๆ กัน

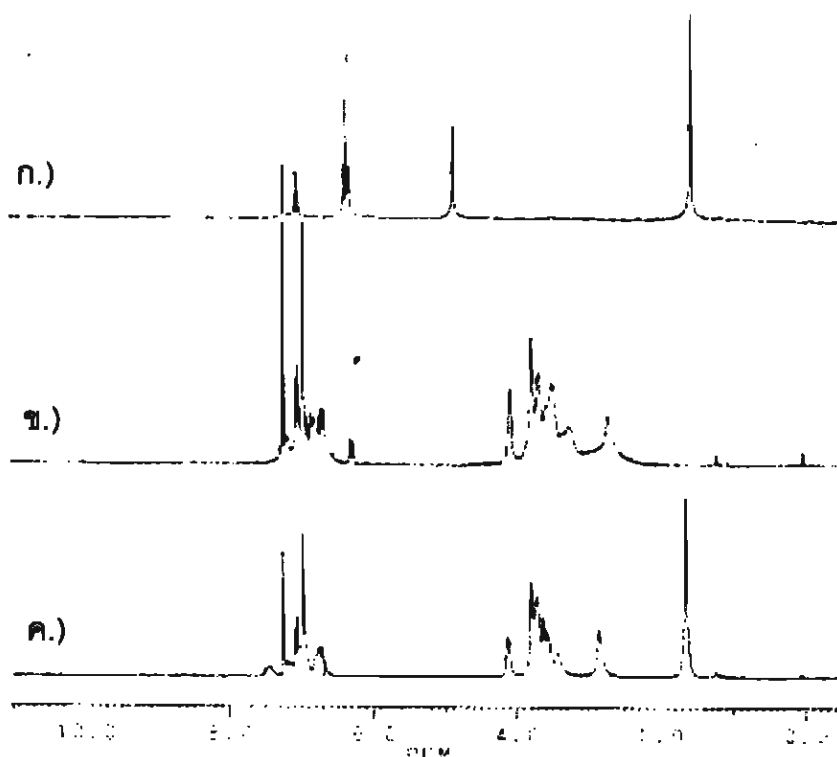


รูปที่ 13 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) catechol ข.) 8.catechol และ ค.) ลิแกนด์ 8



รูปที่ 14 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) hydroquinone ข.) 8.hydroquinone และ ค.) ลิแกนด์ 8

ในกรณีของ resorcinol พบว่าสัญญาณของ ArH ที่อยู่ใกล้กับหน่วยของ cyclen เคลื่อนที่จาก 7.50 พีพีเอ็มไปเป็น multiplet อยู่ที่ 7.28-7.21 พีพีเอ็มและนอกจากนี้ยังพบการเคลื่อนที่ของสัญญาณของ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ของหน่วย cyclen จาก 2.85 พีพีเอ็มไปเป็น broad signals อยู่ที่ 2.71 และ 3.30 พีพีเอ็ม และในส่วน of resorcinol ยังพบการเคลื่อนที่ของสัญญาณของ ArOH จาก 6.26 เข้าไปในกลุ่มของสัญญาณที่ 7.12-6.83 พีพีเอ็ม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการจับกันระหว่างลิแกนด์ 8 กับ resorcinol อาศัยพันธะไฮโดรเจนเช่นเดียวกับ catechol และ hydroquinone

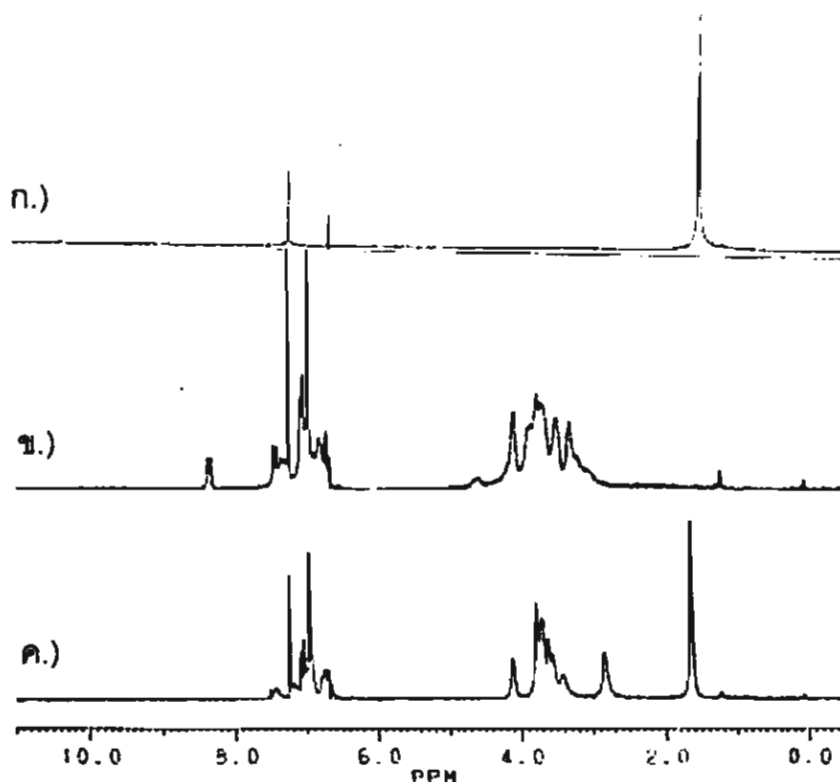


รูปที่ 15 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) resorcinol ข.) 8.resorcinol และ ค.) ลิแกนด์ 8

เมื่อพิจารณาความแรงในการจับกันระหว่างลิแกนด์ 8 กับ dihydroxy benzenes ทั้ง 3 ไอโซเมอร์ โดยพิจารณาจากการเคลื่อนที่ของโปรตอนในหน่วย cyclen ซึ่งเป็นบริเวณที่คาดว่าจะเกิดพันธะไฮโดรเจน แล้วจะพบว่าลำดับความแรงในการจับเป็นดังนี้ *ortho*-isomer (catechol) $\approx$ *para*-isomer (hydroquinone) > *meta*-isomer (resorcinol) ทั้งนี้อาจจะอธิบายได้ว่าตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซีที่อยู่ *ortho* หรือ *para* จะทำให้เกิดการจับกันได้มากกว่าที่ตำแหน่ง *meta*

สำหรับการจับโมเลกุลอินทรีย์ที่เป็นกรด (phthalic acid) นั้น พบว่าโดยปกติ phthalic acid จะละลายใน CDCl_3 น้อยมากแต่เมื่อใส่ลงในสารละลายของลิแกนด์ 8 พบว่า phthalic acid สามารถละลายได้ทันที เมื่อเปรียบเทียบกับสเปกตรัมของ phthalic acid ในสารละลายของลิแกนด์ 8 พบว่าการเคลื่อนที่ของสัญญาณที่สำคัญๆ คือ พบสัญญาณของโปรตอนของ phthalic acid ที่ 8.33 และ 7.44 พีพีเอ็ม นอกจากนี้

ยังพบการเคลื่อนที่ของ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ของหน่วย cyclen จาก 2.78 พีพีเอ็มไปเป็น board signals อยู่ที่ 3.12 พีพีเอ็ม ซึ่งชี้ให้เห็นถึงการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างลิแกนด์กับ phthalic acid



รูปที่ 16 ^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) ของ ก.) phthalic acid ข.) 8-phthalic acid และ ค.) ลิแกนด์ 8

สรุปผลการทดลอง

จากการทดลองพบว่าการสังเคราะห์ 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 (8) สามารถทำได้โดยการเติม alkylating agent ที่มีหมู่ไฮดรอกซีที่สามารถเปลี่ยนเป็นหมู่โบรโมด์เพื่อใช้ในการ coupling กับ cyclen ก่อนแล้วจึงทำการเชื่อมสะพานด้วย 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดได้ง่ายกว่า รีเซพเตอร์ที่สังเคราะห์ได้มีทั้งโพรง cyclen ที่มี soft donor atoms แต่มีขนาดเล็กกว่าและโพรง benzo crown ที่เป็น hard binding site และมีขนาดใหญ่กว่า จากการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเกลือของฟิเครตพบว่า Cs^+ จะถูกจับอยู่ในโพรง benzo crown K^+ และ Zn^{2+} จะอยู่ในโพรง cyclen ซึ่งสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นเป็นแบบ 1:1 อีกทั้งยังสามารถทำหน้าที่เป็น hard-soft receptor ได้โดยสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบ heterobinuclear complex (1:1:1) ได้ ซึ่งอาจนำไปประยุกต์ใช้เป็นคะตะลิสต์

จากการศึกษาการจับกับเกลือสังกะสีชนิดต่างๆ แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการจับที่แตกต่างกันซึ่งบ่งชี้ถึงความสามารถในการจับระหว่างแอนไอออนกับลิแกนด์ภายหลังที่หลุดจากไอออนของโลหะได้

ต่างกัน ซึ่งกับเกลือสังกะสีบางชนิดจะไม่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้และบางชนิดจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้หลายชนิด ในซีรีส์ของสังกะสีเฮไลด์จะมีลำดับความแข็งแรงในการจับเป็นดังนี้ คือ $8.ZnI_2 > 8.ZnBr_2 > 8.ZnCl_2$ จากการที่โมเลกุลนี้มีหมู่อะมิโนหลายหมู่จึงสามารถใช้จับกับโมเลกุลที่มีหมู่ที่มีสมบัติเป็น hydrogen bonding donor/acceptor ได้ ซึ่งในระหว่าง dihydroxybenzene ไอโซเมอร์ต่างๆ จะเกิดการจับกับ *ortho* และ *para* ได้ใกล้เคียงกันส่วน *meta* ต่ำลงมา นอกจากนี้ลิแกนด์ที่สังเคราะห์ได้ยังจับกับกรดอินทรีย์ได้ดี

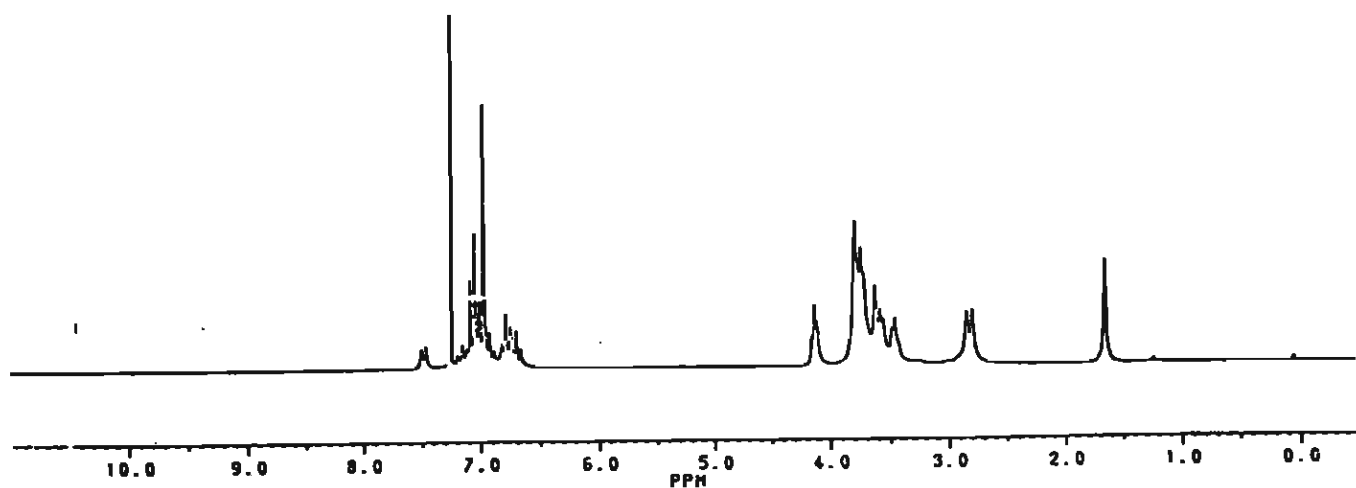
หมายเหตุ จากการทดลองพบว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับสังกะสีจะมีสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้นมากกว่า 1 ชนิดจึงไม่สามารถนำเอาสารประกอบเชิงซ้อนไปศึกษาสมบัติในการเป็นเซนเซอร์ด้วย cyclic voltammetry ได้ และเนื่องจากโมเลกุลนี้มีส่วนที่เป็น hydrophilic มากจึงทำให้เมื่อนำมาหาค่า complexation stability โดยการไทเทรตด้วยเครื่อง potentiometric titrator เกิดการตกตะกอนของสารในระหว่างไทเทรตถึงแม้จะใช้เวลาเข้มข้นต่ำถึง 10^{-3} M และใช้ตัวทำละลายเป็น 40 % CH_2Cl_2 ใน CH_3OH แล้วก็ตาม

เอกสารอ้างอิง

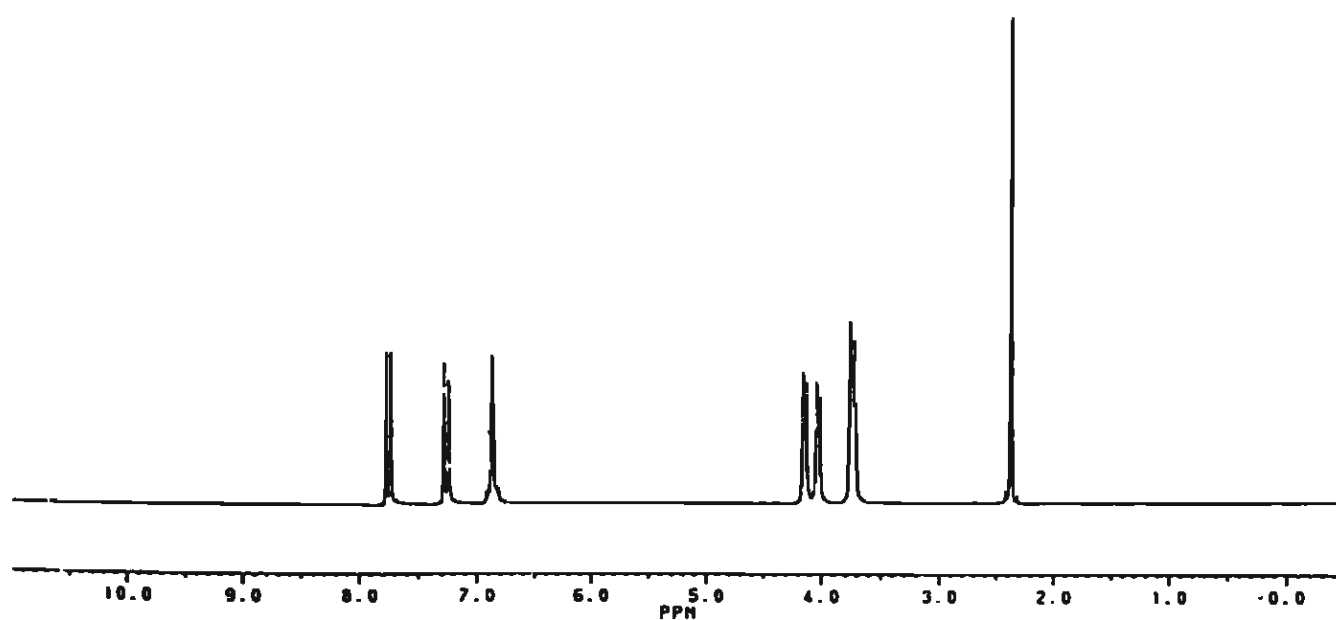
1. C.D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.*, 1983, 16, 161.
2. C.D. Gutsche, "Calixarenes"-Monographs in Supramolecular Chemistry, J.F. Stoddart (Ed.) The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989.
3. Calixarenes-A Versatile Class of Macrocyclic Compounds, J. Vicens, V. Bohmer (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1991.
4. A. Pochini, R. Ungaro, "Calixarenes and Related Hosts"-Comprehensive Supramolecular Chemistry, J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol, F. Vogtle (Executive Eds.) , J.-M. Lehn (Chairman of the Editorial Board), Elsevier Science Ltd., 1996.
5. J.-D. van Loon, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1992, 24, 437.
6. W. Verboom, S. Datta, Z. Asfari, S. Harkema, D.N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5394.
7. A. Ikeda, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 7385.
8. E. Ghidini, F. Ugozzoli, R. Ungaro, S. Harkema, A.A. El-Fadl, D.N. Reinhoudt *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 6979.
9. Z Asfari, S. Pappalardo, J. Vicens, *J. Inc. Phenom., Mol. Recogn.*, 1992, 14, 189.
10. M. Iwamoto, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 7066.
11. P.D. Beer, M.G.B. Drew, P.A. Gale, P.B. Leeson, M.I. Ogden, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1994, 3479.

12. Z. Asfari, C. Naumann, J. Vicens, M. Nierlich, P. Thuery, C. Bressot, V. Lamare, J.-F. Dozol, *New J. Chem.*, 1996, 20, 1183.
13. A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, F. Ugozzoli, F. Arnaud, S. Fanni, M.J. Schwing, R.J.M. Egberink, F. de Jong, D.N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 2767.
14. C. Hill, J.-F. Dozol, V. Lamare, H. Rouquette, S. Eymard, B. Tournois, J. Vicens, Z. Asfari, C. Bressot, R. Ungaro, A. Canati, *J. Inc. Phenom., Mol. Recogn.*, 1994, 19, 399.
15. D.M. Rudkevich, J.D. Mercer-Chalmers, W. Verboom, R. Ungaro, F. de Jong, D.N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 6124.
16. D.M. Rudkevich, *Thesis*, University of Twente, Netherland, Mars 1995.
17. B. Pulpoka, Z. Asfari, and J. Vicens, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 6315.
18. B. Pulpoka, Z. Asfari, and J. Vicens, *unpublished results*.
19. K.N. Koh, K. Araki, S. Shinkai, Z. Asfari, J. Vicens, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 6095.
20. S. Wenger, *Thesis*, Louis Pasteur University, France, June 1996.
21. B. Pulpoka, *Thesis*, Louis Pasteur University, France, June 1997.
22. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concept and Perspectives*, VCH, Weinheim, 1995.
23. D.H. Busch *Chem. Rev.* 1993, 93, 847.
24. F. Denat, S. Brandes, R. Guillard, *Syn. Lett.* 2000, 5, 561.
25. V. Motembault, H. Quaziz, V. Blondeau, R. Rtouchard, *Syn. Commun.* 1999, 29, 4279.
26. C.D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Syn.*, 1990, 68, 234.
27. เมื่อใช้ K_2CO_3 เป็นเบสตามเอกสารอ้างอิง 17 จะได้แค่ calix[4]-monobenzaldehyde เป็นผลิตภัณฑ์ มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (35%) 1H -NMR spectrum ($CDCl_3$, δ (ppm), 200 MHz): 10.61 (s, 1H, ArCHO), 9.53 (s, 1H, ArOH), 9.23 (s, 2H, ArOH), 7.92 (dd, 2H, $J_{HH} = 1.8, 7.7$ Hz, ArH), 7.64 (t, 2H, $J_{HH} = 8.1$ Hz, ArH), 7.24 (m, 10H, ArH), 7.15 (t, 4H, $J_{HH} = 8.8$ Hz, ArH), 4.77 (t, 2H, $J_{HH} = 4.26$ Hz, $ArOCH_2$), 4.62 (t, 2H, $J_{HH} = 4.28$ Hz, $ArOCH_2CH_2$) 4.43 (dd (AB system), 2H, $J_{HH} = 13.0$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4.15 (dd (AB system), 2H, $J_{HH} = 13.0$ Hz, $ArCH_2Ar$), 3.51, 3.42 (dd (AB system), 4H, $J_{HH} = 13.0$ Hz, $ArCH_2Ar$); IR spectrum (KBr (cm^{-1})): 3278(OH, st), 3070 (CH, st (aromatic)), 2931(CH_2 , st), 2865(CHO, st), 1682 (C=O, st), 1597, 1510, 1461 (C=C, st), 1214 (O-C-C, st)
28. C.J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1021.
29. Z. Asfari, P. Thuery G. Nierlich, J. Vicens, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 499.

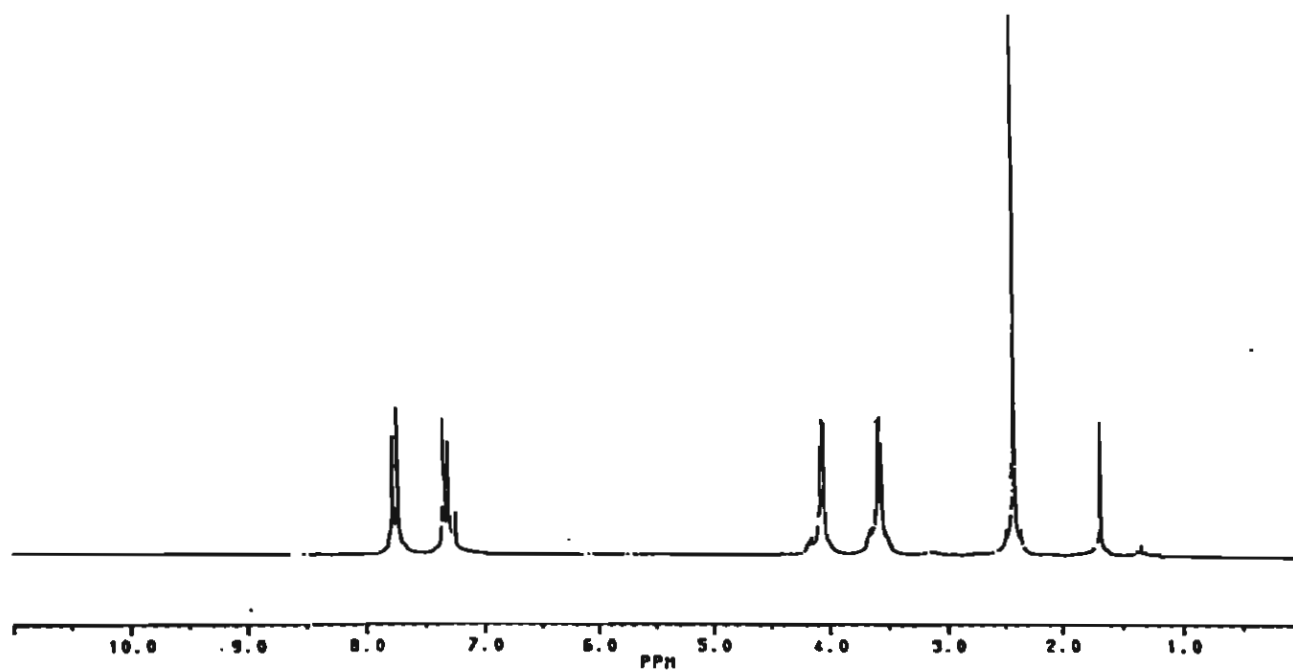
ผลการทดลอง



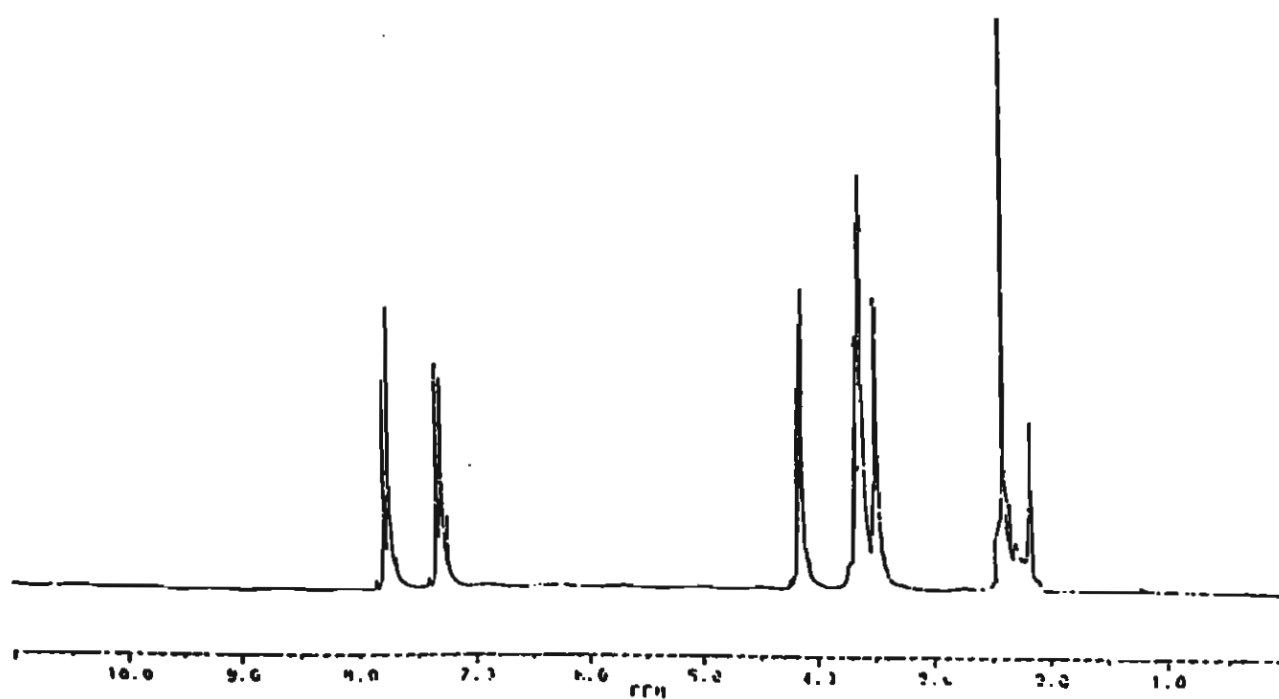
^1H -NMR spectrum (CDCl₃, δ (ppm), 200 MHz) ของ 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 (8)



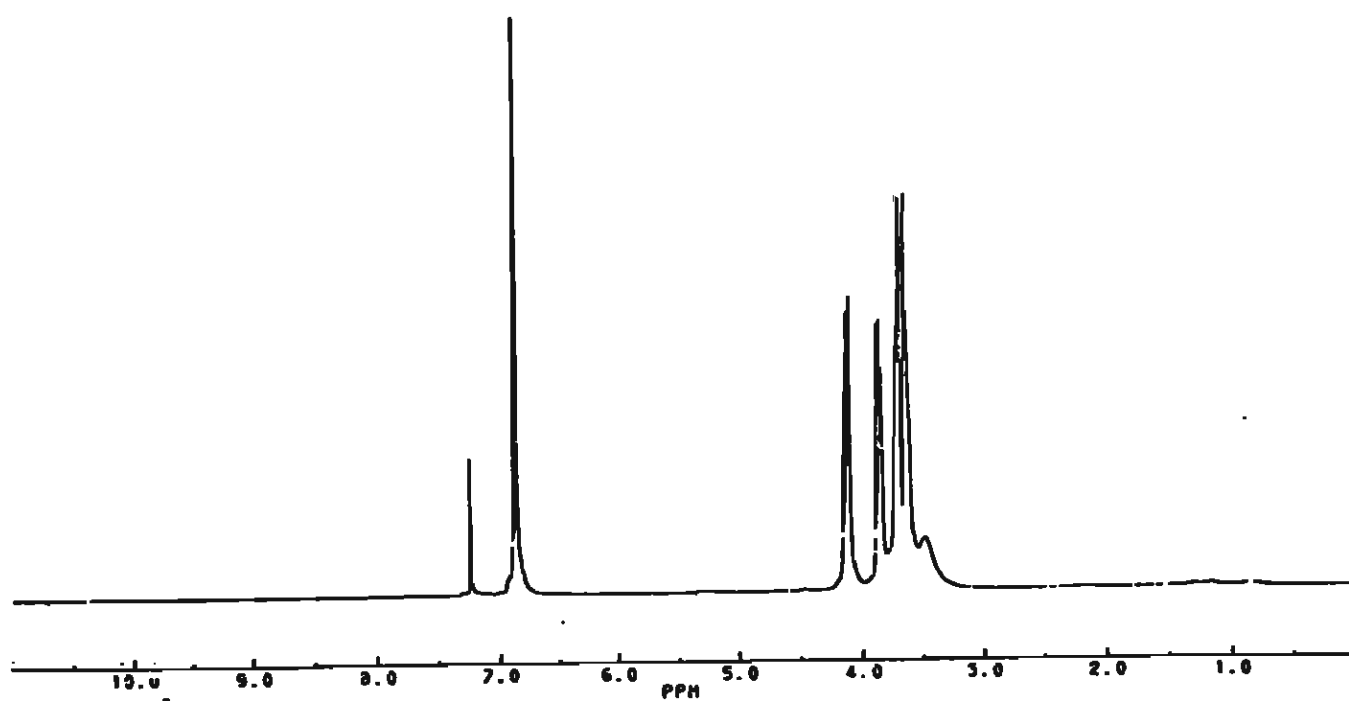
^1H -NMR spectrum (CDCl₃, δ (ppm), 200 MHz) ของ 1,2-bis(diethyleneglycoltosyl)benzene (9)



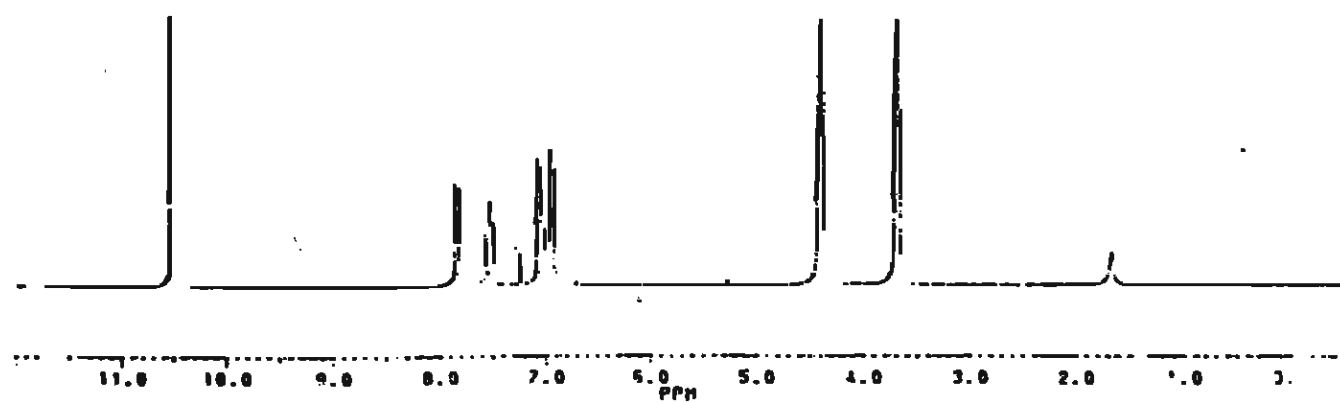
^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of diethylene glycol ditosylate (10)



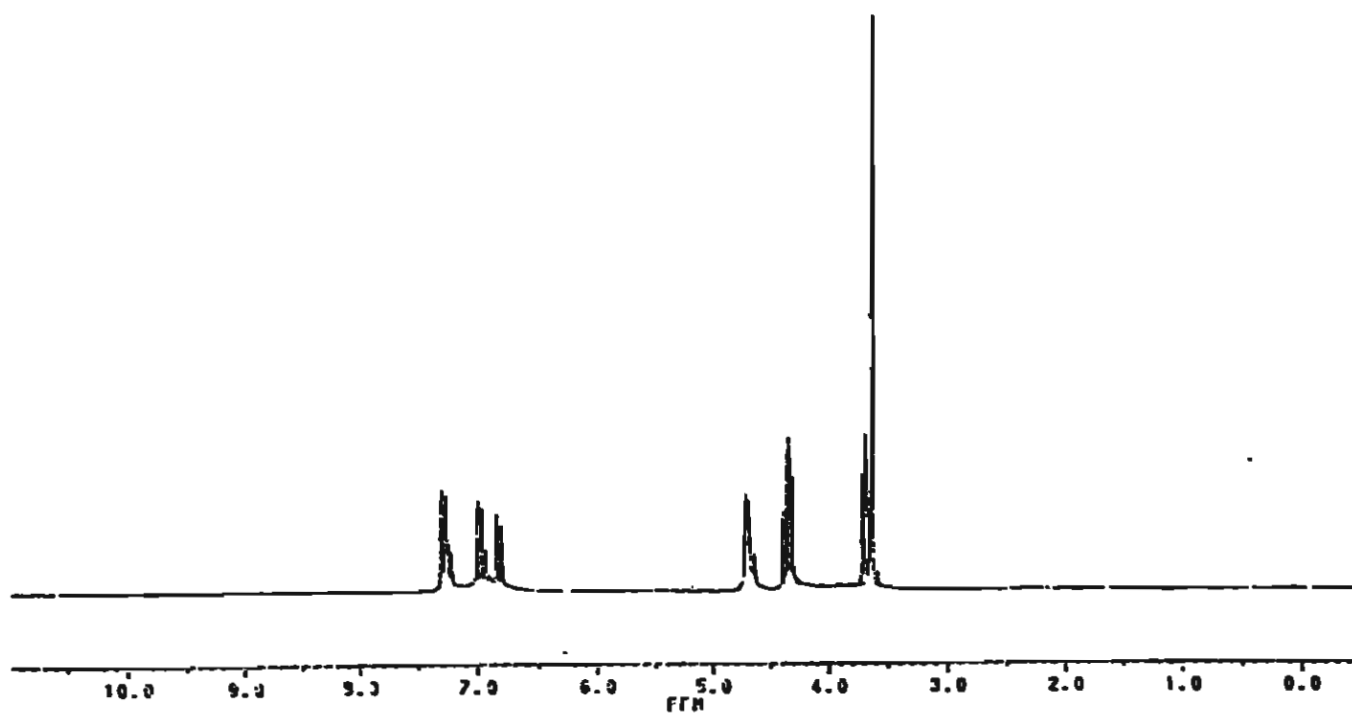
^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of diethylene glycol monotosylate (11)



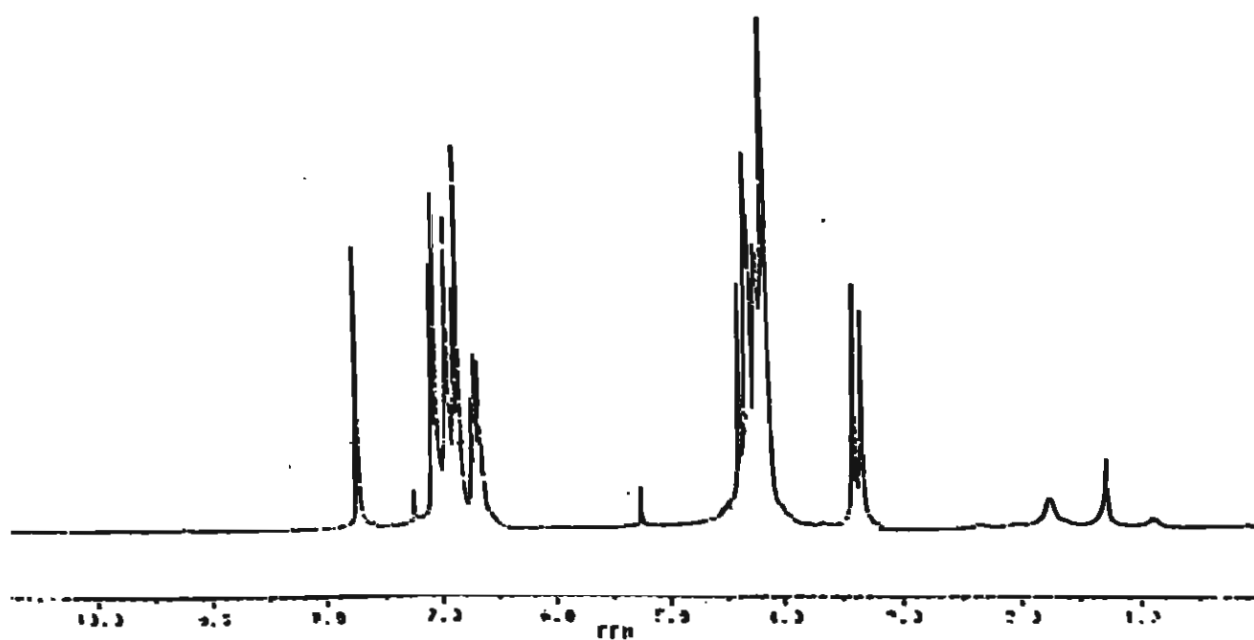
$^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of 1,2-*bis*(diethyleneglycol)benzene (12)



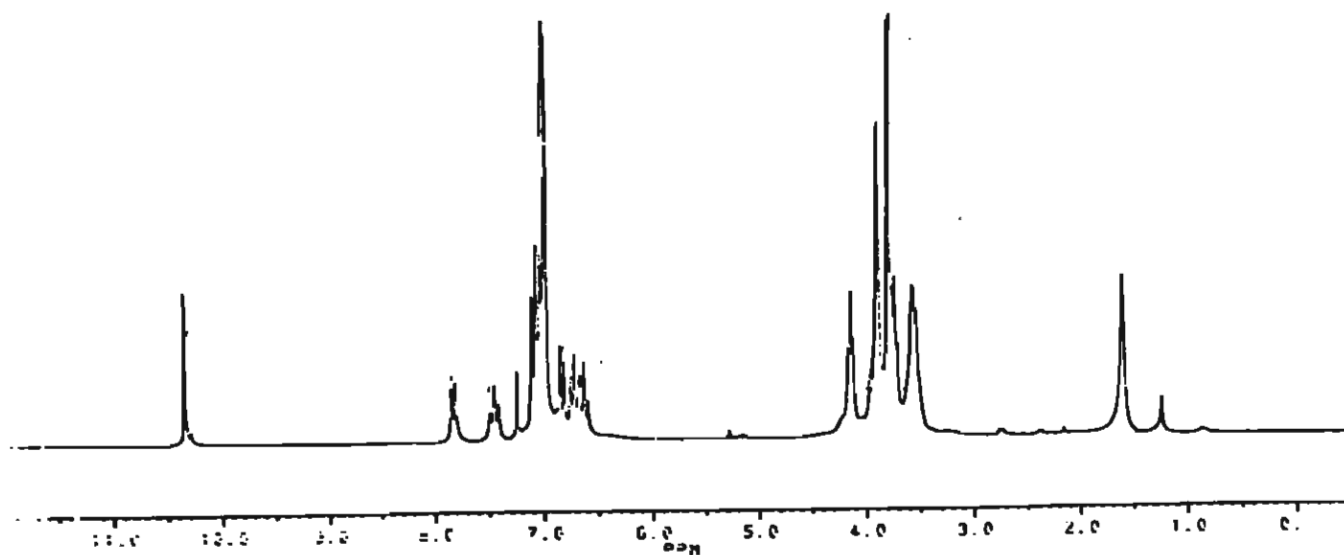
$^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of 2-(2-bromoethoxy)benzaldehyde (13)



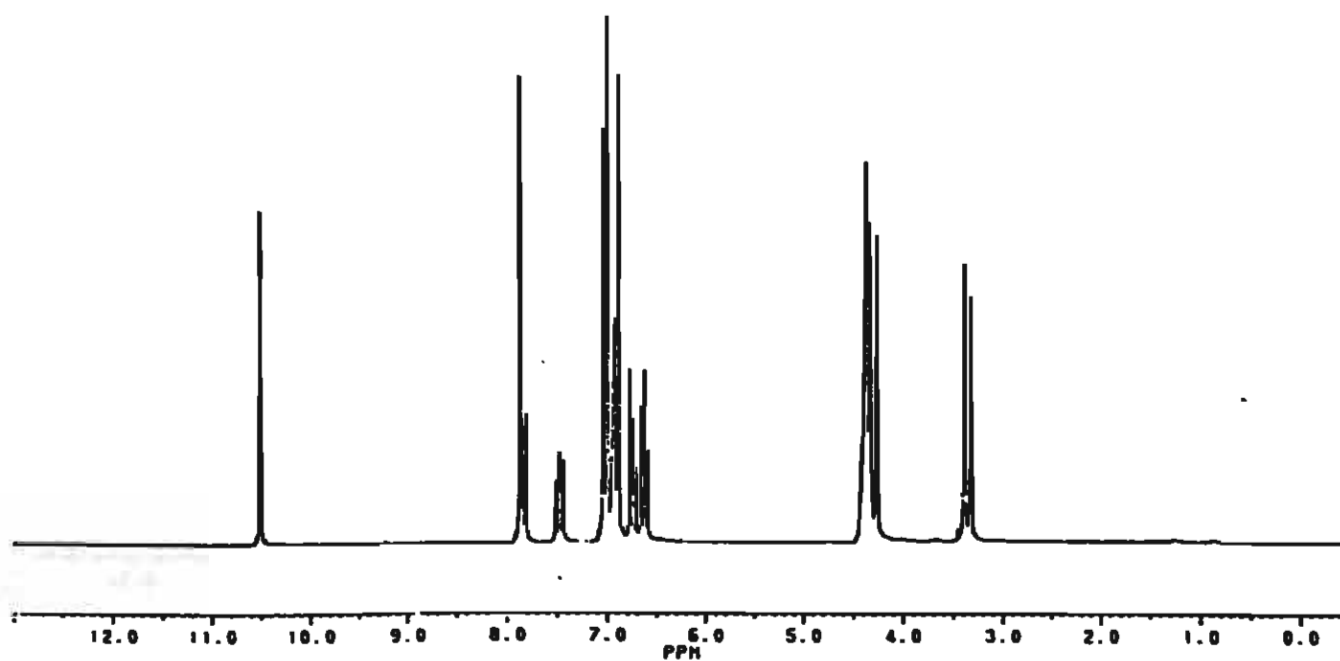
^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of 2-(2-bromoethoxy)benzyl alcohol (14)



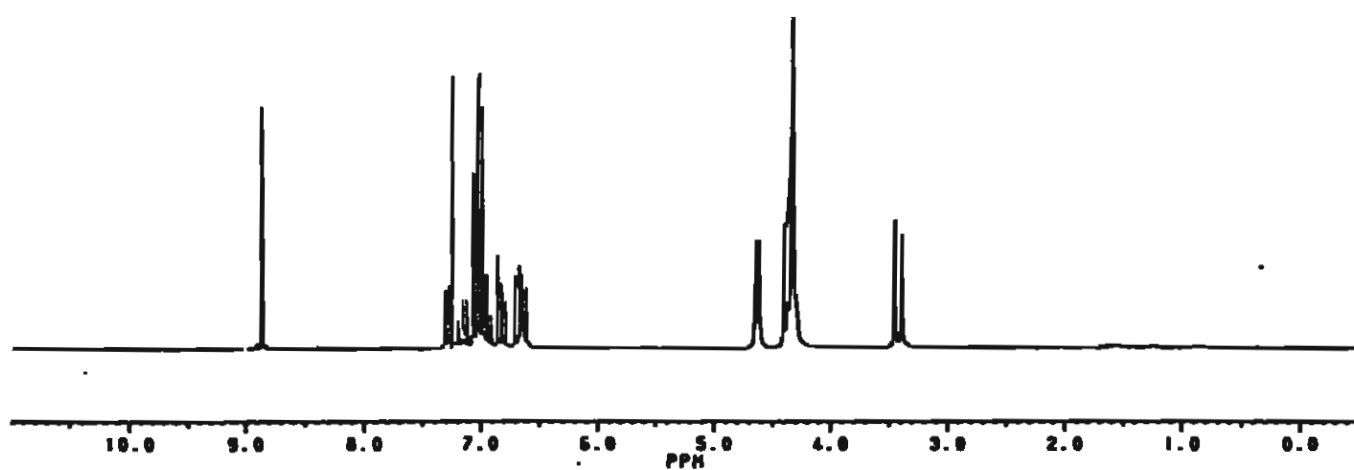
^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of calix[4]-benzo crown-6 (15)



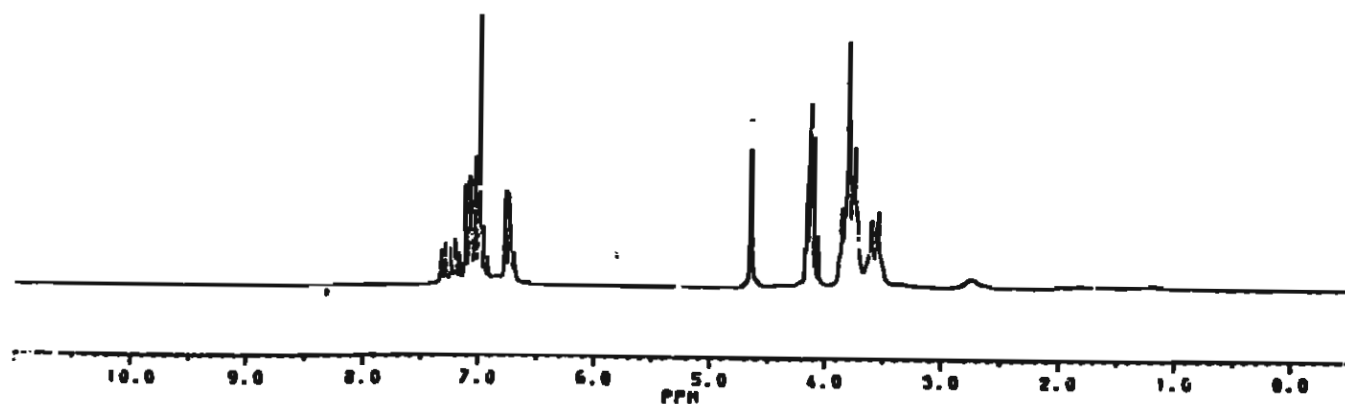
^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of 1,3-alternate calix[4]-dibenzaldehyde-benzo crown-6 (16)



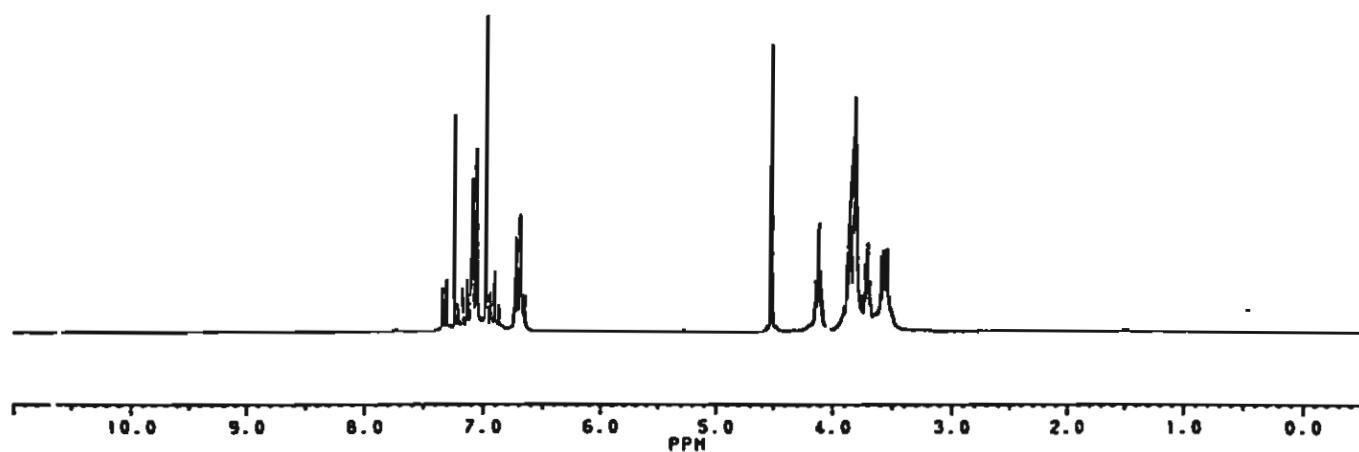
^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of calix[4]-dibenzaldehyde (18)



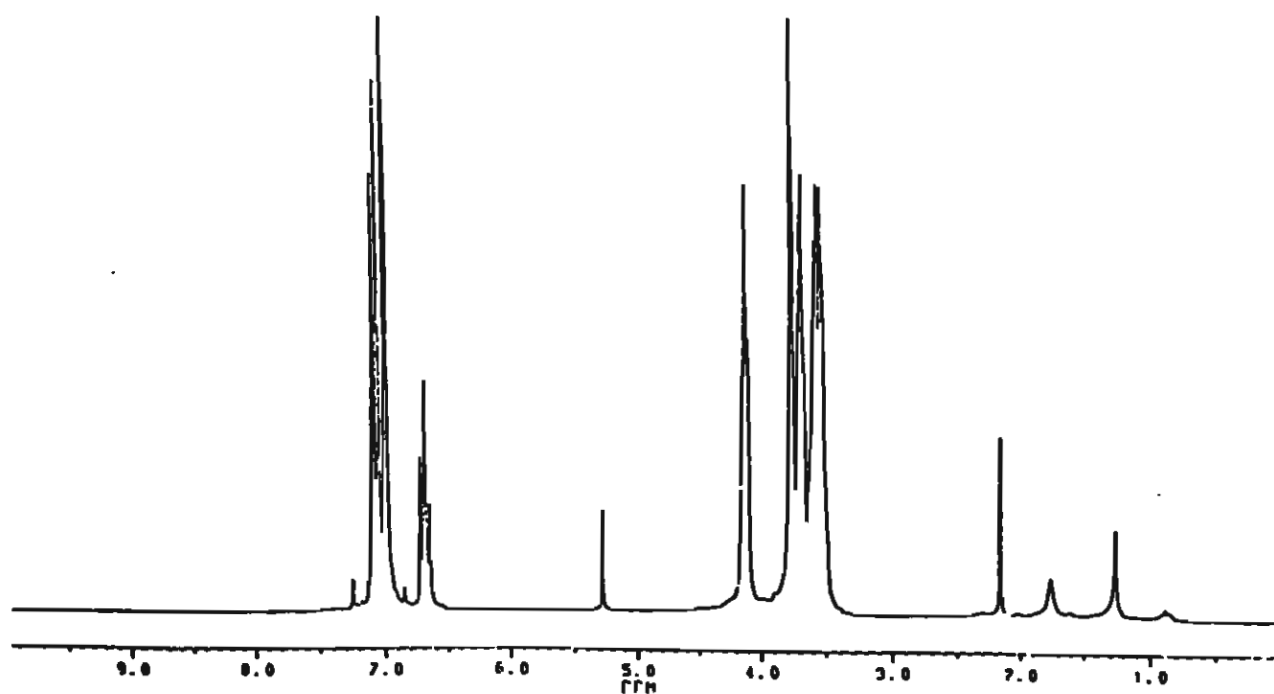
¹H-NMR spectrum (CDCl₃, δ(ppm), 200 MHz) of calix[4]-dibenzyl alcohol (19)



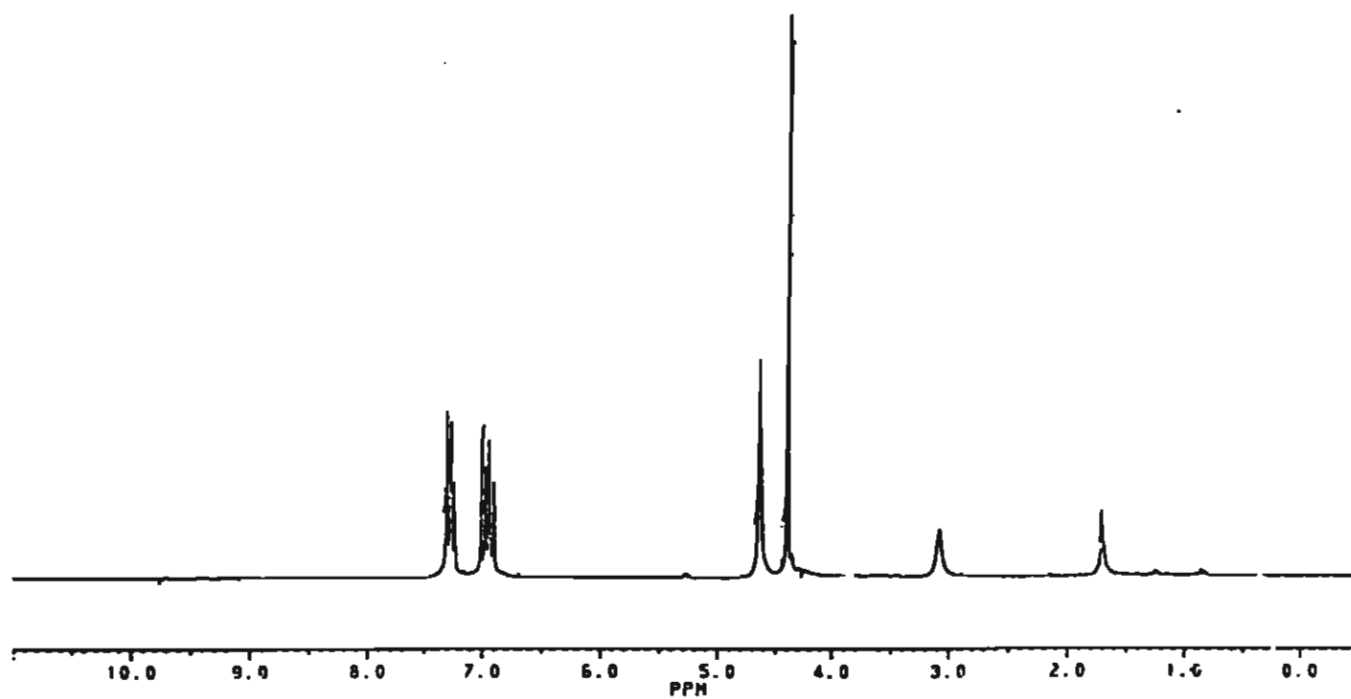
¹H-NMR spectrum (CDCl₃, δ(ppm), 200 MHz) of 1,3-alternate calix[4]-dibenzyl alcohol-benzo crown-6 (20)



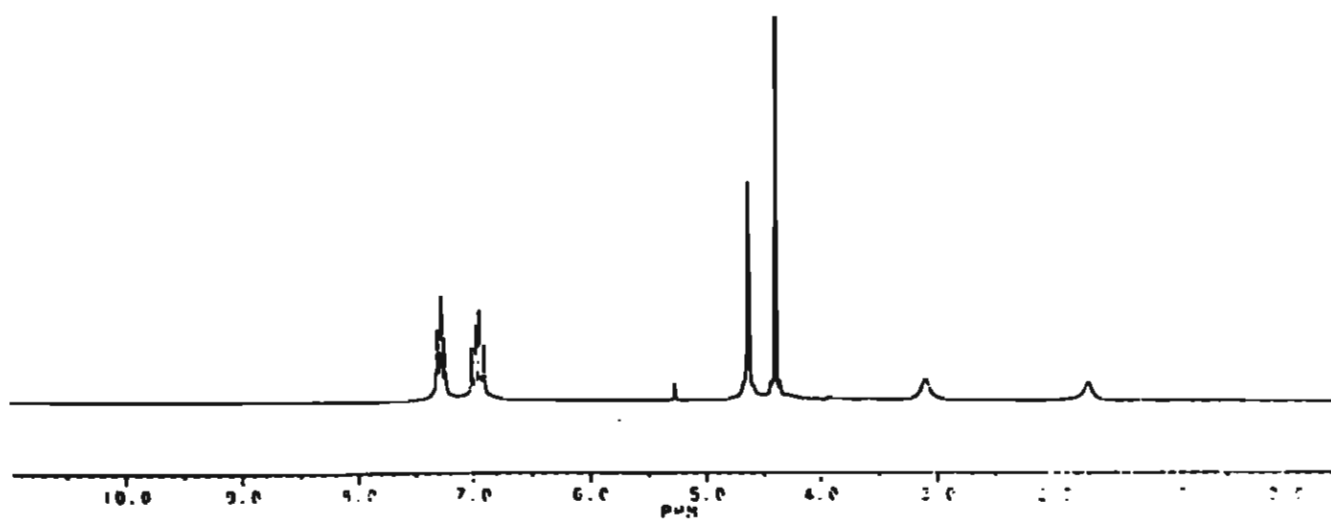
^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of 1,3-alternate calix[4]-di(benzylbromide)-benzo crown-6 (22)



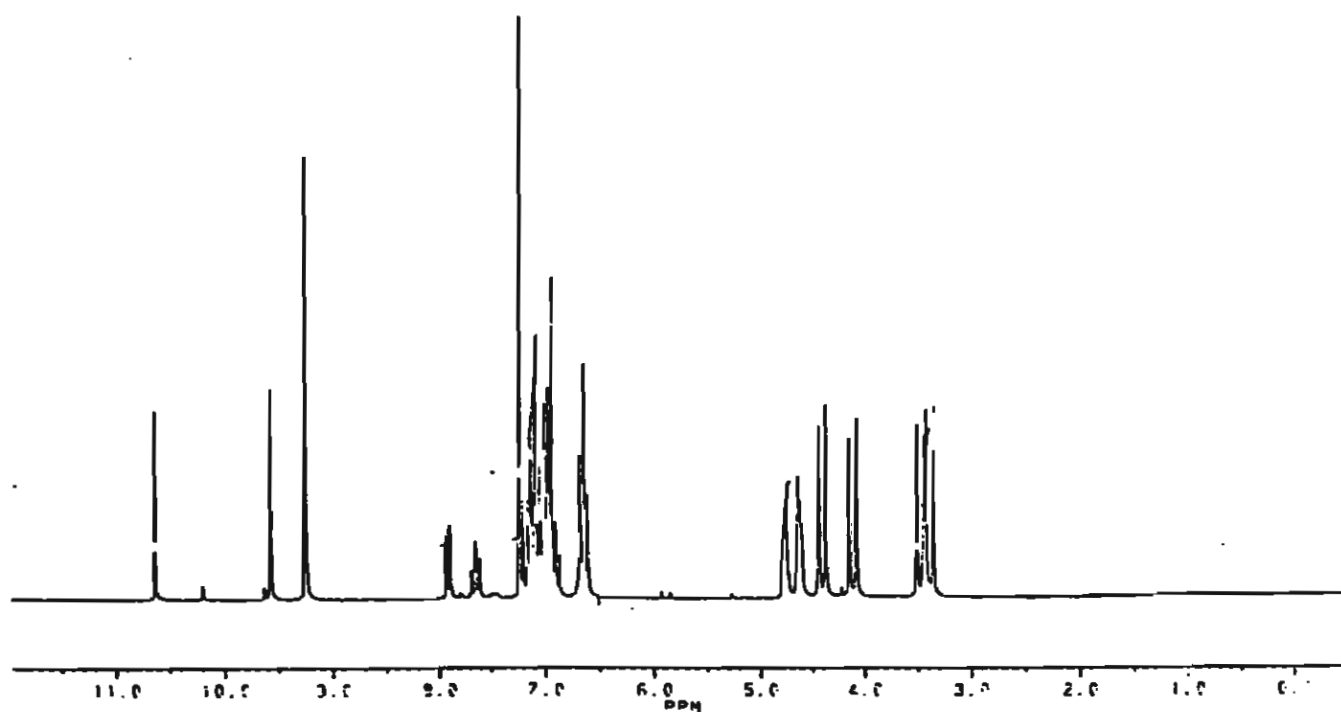
^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of 1,3-alternate calix[4]-bis-benzo crown-6



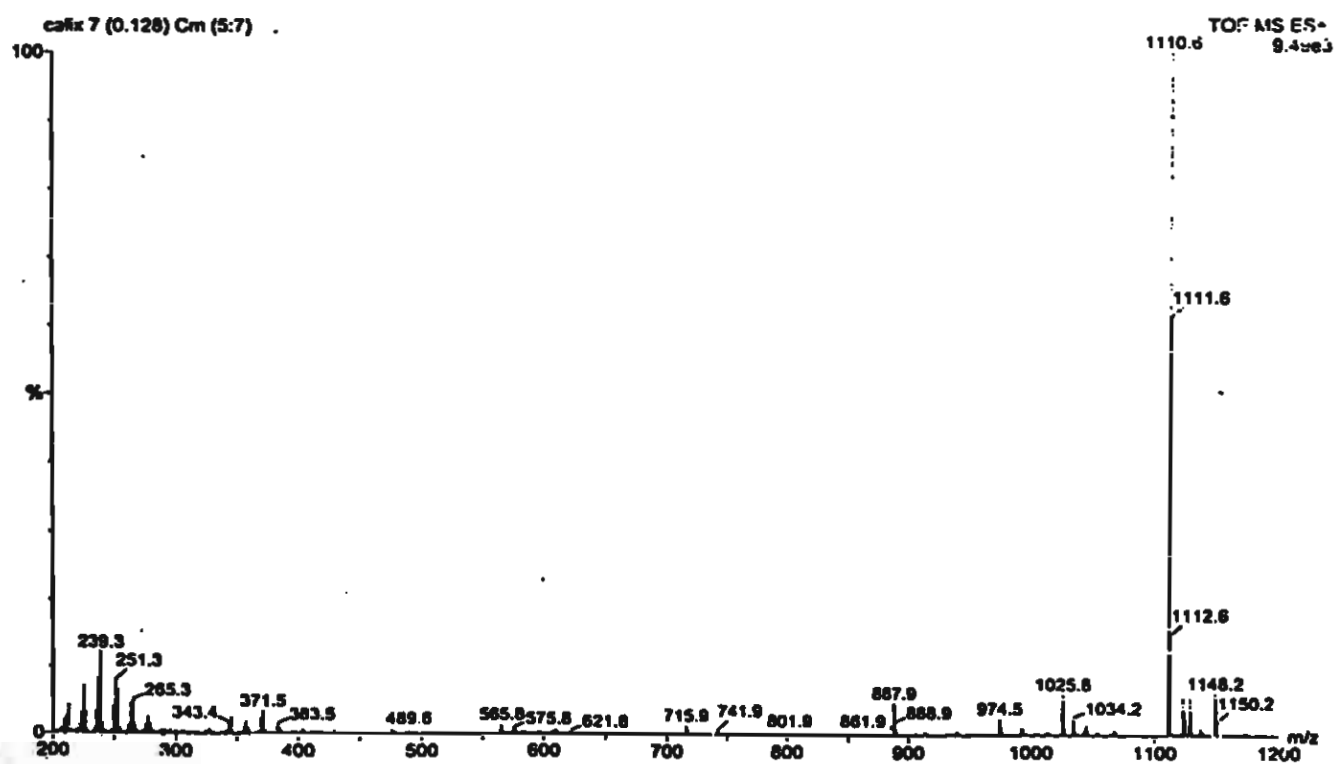
$^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of 1,2-bis(2-carboxaldehydephenoxy)ethane



$^1\text{H-NMR}$ spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of 1,2-(2-hydroxymethylphenoxy)ethane



^1H -NMR spectrum (CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, 200 MHz) of calix[4]-monobenzaldehyde



ES-TOF MS spectrum of 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 (8)

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

Pulpoka, B.; Jamkratoke, M.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. "Synthesis of 1,3-alternate calix[4]cyclen-benzo-crown-6 as a hard-soft receptor" *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 9167 – 9171.

2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

เชิงวิชาการ : เนื่องจากการวิจัยนี้ทำให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ที่ทำให้นักวิจัยมีความรอบครอบในการทำวิจัยเพิ่มมากขึ้น ไม่ยึดติดในสิ่งใดสิ่งหนึ่งมากเกินไป เปิดใจในการคิดและทำวิจัยให้กว้างขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากได้มีการค้นพบว่าการใช้ K_2CO_3 เป็นเบสในการทำปฏิกิริยาเมื่อครั้งทำปฏิกิริยาเอกไม่สามารถใช้ได้อีกต่อไป จำต้องมีการปรับใช้ให้เข้ากับสภาวะแวดล้อมที่ทำวิจัย อีกทั้งยังต้องมีการปรับเปลี่ยนแผนงานในการทำวิจัยเพื่อให้บรรลุเป้าหมายที่ตั้งเอาไว้

นอกจากนี้ยังได้ก่อให้เกิดนักวิจัยใหม่ ซึ่งมีความรู้และความสามารถในการสังเคราะห์และการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนและยังสามารถใช้ความรู้ที่ได้ไปปรับใช้ในการเรียน

เชิงสาธารณะ : เกิดความร่วมมือกับนักวิชาการท่านอื่นๆ จากสถาบันต่างๆ ทั้งในประเทศและต่างประเทศ

3. อื่นๆ

International Poster Presentation : "Synthesis and Complexation of 1,3-Alternate Calix[4]-cyclen-benzo crown-6", 6th International Conference on Calixarenes 2001, Enschede, The Netherlands, May 29-June 2, 2001.



Pergamon

Tetrahedron Letters 41 (2000) 9167–9171

TETRAHEDRON
LETTERS

Synthesis of 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 as a hard–soft receptor

Buncha Pulpoka,* Matinee Jamkratoke, Thawatchai Tuntulani and
Vithaya Ruangpornvisuti

*Supramolecular Chemistry Laboratory, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University,
Bangkok 10330, Thailand*

Received 13 September 2000; accepted 20 September 2000

Abstract

1,3-Alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 incorporating a cyclen subunit on one side and a benzo-crown-6 on the other side of the calix[4]arene framework has been synthesized. Preliminary complexation studies of this macropolycycle with cesium and zinc picrate salts have been carried out by means of proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

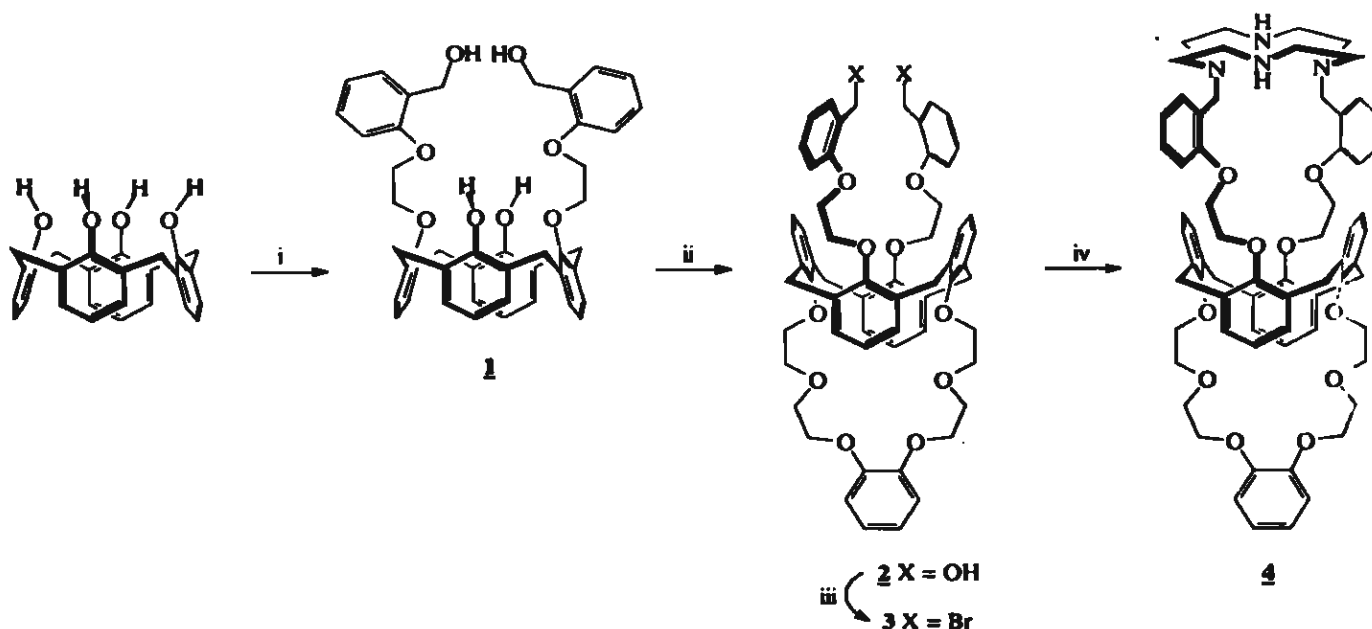
Calixarenes, calix[4]arene in particular, show their versatility as building-blocks in supramolecular chemistry due to their ease of synthesis and well-defined structures.^{1–5} Furthermore, the 1,3-alternate calix[4]arene framework is of interest to the chemist because it provides two cavities, symmetric or asymmetric, on each side of calix[4]arene platform.^{1–4} Since the first double-bridge calix[4]arene in the 1,3-alternate conformation, 1,3-*p-tert*-butylcalix[4]-bis-crown-ether-5,⁶ many 1,3-alternate calix[4]arene derivatives, i.e. 1,3-calix[4]-bis-crown-ethers^{7–9} and crown-ethers with phenylene⁹ or pyridine¹⁰ units have been prepared. In order to enhance stability and selectivity by increasing the number of coordination sites, the diaza-crown ether moiety was introduced onto a 1,3-alternate calix[4]arene.¹¹ This 1,3-calix[4]-bis-cryptand can form dinuclear complexes with Na⁺, K⁺ and Rb⁺ and shows the oscillation of NH₄⁺ through the π -basic benzene tunnel of the calix[4]arene framework¹² as found in 1,3-calix[4]-bis-crown-5.^{13,14} Many 1,3-alternate calix[4]arene building-blocks incorporating different cavities have also been synthesized. The calix[4]-uranylsalophen-crown-6 containing one anion loop and one cation cavity on each side of 1,3-alternate calix[4]arene can simultaneously transport both a cation and an anion, CsCl and CsNO₃, through a liquid membrane.¹⁵ The 1,3-alternate calix[4]-cryptand[2,2]-crown-6¹⁶ can form heterobinuclear complexes with Na⁺, K⁺ and Cs⁺ in which Na⁺ and K⁺ are complexed in the cryptand cavity, whereas Cs⁺ is bound in the crown ether loop.¹²

* Corresponding author. Tel: +66 2 218 5226; fax: +66 2 254 1309; e-mail: pbuncha@chula.ac.th

Moreover, this ligand can act as '*hard soft*' receptor due to its '*soft*' cavity, cryptand, which can bind soft metal ions, Ni^{2+} and Zn^{2+} , and '*hard*' binding site, crown ether loop, which can accommodate hard metal ions such as Cs^+ .¹⁷

These observations led us to synthesize 1,3- alternate calix[4]-cyclen-benzo crown-6 **4** consisting of 1,4,7,11-tetraazacyclododecane or '*cyclen*', which can form high stable transition-metal¹⁸ and lanthanide¹⁹ complexes and a benzo-crown ether subunit which can complex Cs^+ ions selectively,⁹ linking on each side of calix[4]arene in 1,3-conformation. This novel heteroditopic ligand is aimed to be an approach to a '*hard soft*' receptor,²⁰ which could bind hard and soft metal ions strongly and selectively and to act as molecular sensors and/or catalysts capable of detecting or catalysing redox action on guest species.^{21,22}

The synthesis of **4**, shown in Scheme 1, began with preparation of 2-(2-bromoethoxy)benzyl alcohol²³ by reaction of 2-hydroxybenzyl alcohol with 1,2-dibromoethane according to the literature.¹⁶ 1,3-*Distal* disubstitution of the calix[4]arene was carried out by substitution with 3 equiv. of 2-(2-bromoethoxy)benzyl alcohol in refluxing acetonitrile in the presence of an excess Na_2CO_3 as base for 7 days. After precipitation with hexane, calix[4]-di-2-ethoxybenzyl alcohol **1**²⁴ was obtained as a white solid in 53%. Compound **1** existed in a cone conformation due to the presence of two AB-systems at 4.36 and 3.42 ppm with a coupling constant of 13.0 Hz in the ^1H NMR spectrum. Bridging of **1** was achieved by refluxing **1** with 1 equiv. of 1,2-bis-(diethylene glycol tosyl)benzene²⁵ in a suspension of 10 equiv. of K_2CO_3 in acetonitrile for 3 days. Calix[4]-di-2-ethoxy-benzyl alcohol-benzo-crown-6 **2**²⁶ was eluted from a silica gel column as a white solid in 98% using 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ as eluent. The conversion of hydroxy groups of **2** to bromide groups was accomplished by treating **2** with PBr_3 in the presence of pyridine in dichloromethane at 0°C for 10 min to give calix[4]-di-2-ethoxy-benzyl bromide-benzo-crown-6 **3**²⁷ as a white solid in quantitative yield. The condensation of compound **3** with cyclen began



Scheme 1. Synthetic pathway to 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 **4**. *Reagents and conditions:* (i) 2-(2-bromoethoxy)benzyl alcohol, Na_2CO_3 , CH_3CN , reflux 7 days, 53%; (ii) 1,2-bis-(diethylene glycol tosyl)benzene, K_2CO_3 , CH_3CN , reflux 3 days, 98%; (iii) PBr_3 , pyridine, CH_2Cl_2 , 0°C 10 min, quantitative yield; (iv) cyclen· $2\text{H}_2\text{SO}_4$, NaOEt , CH_3CN , EtOH , H_2O , reflux 24 h, 10%.

with the generation of cyclen in situ by treatment of cyclen·2H₂SO₄²⁸ dissolved in a minimum quantity of water with ethanolic NaOEt. 1 Equiv. of 3 dissolved in acetonitrile was added and the reaction mixture refluxed for 24 h. Calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 4²⁹ was obtained as a white solid in 10% after purification by alumina chromatography using 75:25 CH₂Cl₂:acetone as eluent. The compounds 2, 3 and 4 were in the 1,3-alternate conformation indicated by the presence of a singlet for the methylene bridge protons (Ar-CH₂-Ar) at 3.81, 3.82 and 3.79 ppm, respectively, in the ¹H NMR spectra.

Preliminary complexation studies of 4 with cesium picrate (Cs⁺Pic⁻), and zinc picrate (Zn²⁺Pic⁻) were carried out by means of ¹H NMR spectroscopy. The stoichiometry of the complexes was estimated by comparing the integration of the picrate protons versus those of glycolic ethylene protons (OCH₂) of the ligand. Compound 4 was dissolved in CDCl₃ at the concentration of 3×10⁻³ mol L⁻¹ and solid picrate salts were added into each tube. After addition, the clear solution turned yellow which indicated the formation of complexes. With the cesium picrate, the 1:1 (Cs⁺:4) complex was obtained after 2 weeks. The singlet for the picrate protons was observed at 8.78 ppm and that for benzo-crown protons shifted from 6.97 ppm in the ligand to 6.87 ppm in the complex. Moreover, the signal for the glycolic ethylene protons of benzo-crown loop dislocated from a multiplet at 3.79–3.72 ppm to a singlet at 3.99 ppm. The results suggest that cesium ion probably resides in the benzo-crown cavity and the formation of cation-π interaction with the phenylene unit occurred as found in the calix[4]-bis-benzo-crown-6.³⁰ For complexation with zinc picrate, the 1:1 (Zn²⁺:4) complex was achieved after 3 weeks of reaction. The singlet for the picrate protons appeared at 8.74 ppm. We observed that the doublet and the triplet of ArH of 4 at 7.48 (*J*=6.2 Hz) and 7.16 (*J*=7.2 Hz) ppm, respectively, shifted to a multiplet at 7.38–7.29 ppm. We also noticed the migration of doublet of H₂CNHCH₂ protons from 2.82 (*J*=9.0 Hz) ppm to be a broad signal at 3.23 ppm. This implies the Zn²⁺ was coordinating to the cyclen subunit. Such an upfield shift has already been observed in tris(Zn^{II}-cyclen)complex.³¹

Further studies of the complexation properties of 4 are currently under investigation and will be presented in due course. Our complexation project will concentrate on showing evidence of heterobinuclear complexes and investigation of binding constants toward alkali and transition metal ions.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Thailand Research Fund (PDF/10/2541) and Grant for Development of New Faculty Staffs from Ratchadapisek Somphot Research. The help rendered by Dr. Suwabun Chirachanchai for partial elemental analysis results is greatly appreciated.

References

1. In *Calixarenes-A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*; Vicens, J.; Böhmer, V. Eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1991.
2. In *Calixarenes and Related Hosts-Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Pochini, A.; Ungaro, R.; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vögtle, F., Executive Eds.; Lehn, J.-M., Chairman of the Editorial Board; Elsevier Science Ltd., 1996.

3. Lhotak, P.; Shinkai, S. *Syn. Org. Chem. Jpn.* **1995**, *53*, 963-974.
4. Böhmer, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713-745.
5. van Loon, J.-D.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 437-462.
6. Ghidini, E.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Harkema, S.; El-Fadl, A. A.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6979-6985.
7. Asfari, Z.; Wenger, S.; Vicens, J. *Supramol. Sci.* **1994**, *1*, 103-110.
8. Asfari, Z.; Wenger, S.; Vicens, J. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1037-1043.
9. Asfari, Z.; Bressot, C.; Vicens, J.; Hill, V.; Dozol, J.-F.; Rouquette, H.; Eymard, S.; Lamare, V.; Tournois, B. *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 3133-3139.
10. Xue, G.-P.; Bradshaw, J. S.; Su, N.; Krakowiak, K. E.; Sauvage, P. B.; Izatt, R. M. *J. Het. Chem.* **2000**, *37*, 1-4.
11. Pulpoka, B.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8747-8750.
12. Pulpoka, B. *Thèse de Doctorat de l'Université Louis Pasteur*, 1997 and references cited therein.
13. Koh, K. N.; Araki, K.; Shinkai, S.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6095-6098.
14. Pérez-Alderamar, J. A.; Abraham, H.; Sanchez, C.; Rissanen, K.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1009-1011.
15. Rudkevich, D. M.; Mercer-Chalmers, J. D.; Verboom, W.; Ungaro, R.; de Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6124-6125.
16. Pulpoka, B.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6315-6318.
17. Pulpoka, B.; Asfari, Z.; Vicens, J. unpublished results.
18. Poon, C. K.; Che, C. M. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 1640-1643.
19. Parker, D. *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 271-291.
20. van Veggel, F. C. J. M.; Harkema, S.; Bos, M.; Verboom, W.; van Stveren, C. J.; Gerritsma, G. J.; Reinhoudt, D. N. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1133-1148.
21. Beer, P. D.; Chen, Z.; Goulden, A. J.; Grieve, A.; Heseck, D.; Szemes, F.; Wear, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1269-1271.
22. Beer, P. D.; Heseck, D.; Kingston, J. E.; Smith, D. K.; Stokes, S. E.; Drew, M. G. B. *Organometallics* **1995**, *14*, 3288-3295.
23. Analytical data for 2-(2-bromoethoxy)benzyl alcohol: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.30-7.20 (m, 2H, ArH), 6.95 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, ArH), 6.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 4.68 (s, 2H, ArCH_2), 4.28 (t, $J=5.7$ Hz, 2H, ArOCH_2), 3.64 (t, $J=5.7$ Hz, 2H, ArOCH_2), 2.95 (s, 1H, ArCH_2OH). Anal. found C, 46.82; H, 4.72. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: C, 46.78; H, 4.80.
24. Analytical data for compound 1: (mp 213-214°C) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.87 (s, 2H, ArOH), 7.31 (dd, $J=7.3$, 1.7 Hz, 2H, ArH), 7.14 (dt, $J=7.8$, 1.7 Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 4H, ArH), 7.00 (d, $J=8.7$ Hz, 4H, ArH), 6.94 (dt, $J=7.9$, 0.9 Hz, 2H, ArH), 6.82 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 6.70-6.60 (m, 4H, ArH), 4.62 (d, $J=6.8$ Hz, 4H, ArCH_2), 4.36 (d (AB-system), $J=13.0$ Hz, 4H, ArCH_2Ar), 4.33 (bs, 8H, ArOCH_2), 3.42 (d (AB-system), $J=13.0$ Hz, 4H, ArCH_2Ar). Anal. found C, 75.56; H, 6.11. Calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{O}_8$: C, 76.22; H, 6.12.
25. Preparation procedure of 1,2-bis-(diethylene glycol tosyl)benzene see: Abidi, R.; Asfari, Z.; Harrowfield, J. M.; Nauman, V.; Sobolev, A. N.; Vicens, J. *Anales de Quimica Int. Ed.* **1996**, *92*, 51-56. Analytical data: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 4H, ArH), 7.26 (d, $J=7.9$ Hz, 4H, ArH), 6.86 (d, $J=2.0$ Hz, 4H, ArH), 4.14 (t, $J=4.7$ Hz, 4H, OCH_2), 4.03 (t, $J=4.7$ Hz, 4H, OCH_2), 3.77-3.71 (m, 8H, OCH_2), 2.37 (s, 6H, ArCH_3). Anal. found C, 56.45; H, 5.73; S, 10.52. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{S}_2$: C, 56.55; H, 5.76 S, 10.78.
26. Analytical data for compound 2: (Mp 72-73°C) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.32 (dd, $J=7.3$, 1.4 Hz, 2H, ArH), 7.21 (dt, $J=7.3$, 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, $J=7.6$ Hz, 4H, ArH), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 4H, ArH), 6.99 (s, 4H, ArH), 6.96 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, ArH), 6.76-6.69 (m, 6H, ArH), 4.66 (s, 4H, ArCH_2OH), 4.17-4.10 (m, 4H, ArOCH_2), 3.81 (s, 8H, ArCH_2Ar), 3.77-3.72 (m, 12H, OCH_2), 3.61 (d, $J=4.6$ Hz, 4H, OCH_2), 3.54 (d, $J=4.6$ Hz, 4H, OCH_2), 2.63 (s, 2H, CH_2OH). Anal. found C, 73.65; H, 6.53. Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{62}\text{O}_{12}$: C, 73.90; H, 6.41.
27. Analytical data for compound 3: (mp 66-67°C) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.34 (dd, $J=7.4$, 1.3 Hz, 2H, ArH), 7.18 (dt, $J=7.8$, 1.3 Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 8H, ArH), 6.98 (s, 4H, ArH), 6.89 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, ArH), 6.74-6.66 (m, 6H, ArH), 4.53 (s, 4H, ArCH_2Br), 4.13 (t, $J=5.0$ Hz, 4H, ArOCH_2), 3.89-3.83 (m, 8H, ArOCH_2), 3.82 (s, 8H, ArCH_2Ar), 3.71 (t, $J=4.9$ Hz, 4H, OCH_2), 3.64-3.54 (m, 8H, OCH_2). Anal. found C, 65.89; H, 6.06. Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{60}\text{Br}_2\text{O}_{10}$: C, 65.46; H, 5.49.
28. Preparation procedure of cyclen- $2\text{H}_2\text{SO}_4$ see: Atkin, J. T.; Richman, J. E.; Oettle, W. F. *Org. Synth.* **1978**, *58*, 86-98.

29. Analytical data for compound 4: (mp 190–200°C (dec.)) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.48 (d, $J=6.2$ Hz, 2H, ArH), 7.16 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.07 (d, $J=7.8$ Hz, 4H, ArH), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 4H, ArH), 6.97 (s, 4H, ArH), 6.92 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, ArH), 6.82–6.70 (m, 6H, ArH), 4.13 (t, $J=4.8$ Hz, 4H, ArOCH_2), 3.79 (s, 8H, ArCH_2Ar), 3.79–3.72 (m, 20H, NCH_2 and OCH_2), 3.63–3.53 (m, 8H, ArCH_2N and OCH_2), 3.54 (t, $J=5.5$ Hz, 4H, OCH_2), 2.82 (d, $J=9.0$ Hz, 8H, HNCH_2). Anal. found C, 71.32; H, 6.95. Calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: C, 71.18; H, 7.20. ES(+)-MS, m/z 1110.30 (M^+).
30. Thuéry, P.; Nierlich, M.; Bressot, C.; Lamare, V.; Dozol, J. F.; Asfari, Z.; Vicens, J. *J. Inc. Phenom., Mol. Recogn.* **1995**, *23*, 111–118.
31. Kimura, E.; Aoki, S.; Koike, T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3068–3076.

Synthesis and complexation of 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6

Matinee Jamkratoke, Vithaya Ruangpornvisuti, Thawatchai Tuntulani and Buncha Pulpoka

Unit Cell of Organic Synthesis and Unit Cell of Supramolecular Chemistry,
Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok, 10330
Tel. (66-2)-218-5226 e-mail: pbuncha@chula.ac.th

Synthesis. Calix[4]arene was substituted with 2-(2-bromoethoxy)benzyl alcohol at 1,3-position to give calix[4]-dibenzyl alcohol (53%). Bridging of dibenzyl alcohol derivative with 1,2-bis-(diethylene glycol tosyl)benzene afforded calix[4]-dibenzyl alcohol-benzo-crown-6 (98 %) in 1,3-alternate conformation. After transforming the hydroxy groups of 1,3-alternate calix[4]-dibenzyl alcohol benzo-crown-6 to bromide groups with PBr_3 , the dibromo calix[4]arene derivative was capped with cyclen to give desired product, 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 (10 %).

Complexation study. The complexation of synthesized ligand with potassium, cesium and zinc picrates were carried out by means of ^1H NMR spectroscopy. It was revealed that K^+ and Zn^{2+} ions were encapsulated in cyclen cavity whereas Cs^+ ion was complexed in benzocrown cavity. By addition of zinc picrate into the solution of cesium complex, a heterobinuclear complex (1:1:1) was afforded. The influence of counterion on zinc ion complexation was also investigated. The results reveal that the order of interactions between zinc ion and 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 were in the order of $\text{ZnSO}_4 > \text{Zn}(\text{AcO})_2 > \text{Zn}(\text{NO}_3)_2$. Titration of 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 with zinc sulfate showed that 2 species of complexes formed; 2:1 and 1:1 (L:M) complexes. Besides these, this ligand displayed binding ability toward neutral molecules such as aniline, phenol, catechol, resorcinol, hydroquinone and phthalic acid. Among these substrates, the disubstituted benzenes showed binding abilities with synthesized ligand over the monosubstituted ones. In the case of dihydroxybenzenes, the position of substituents showed the effect on binding. The interactions between dihydroxybenzene and 1,3-alternate calix[4]-cyclen-benzo-crown-6 were in the order of catechol $\approx$ hydroquinone $>$ resorcinol.

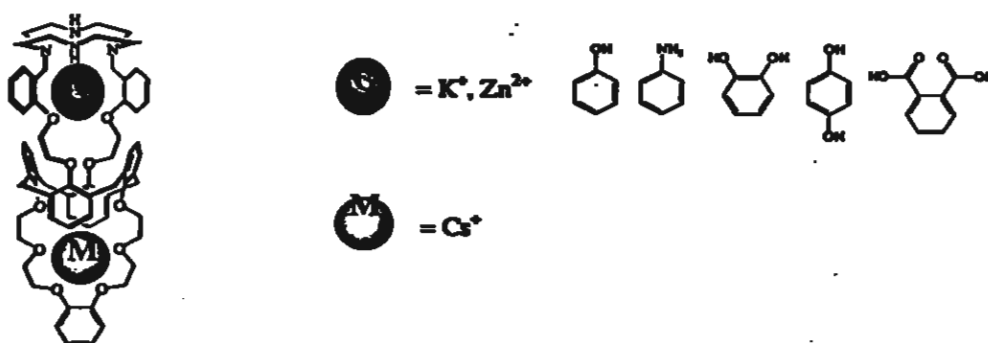


Figure 1 Proposed binding sites for K^+ , Cs^+ , Zn^{2+} and neutral molecules.

- [1] Pulpoka, B.; Jamkratoke, M.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V. *Tetrahedron Lett.* 2000, 9167-9171.
[2] Pulpoka, B.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 6315-6318.