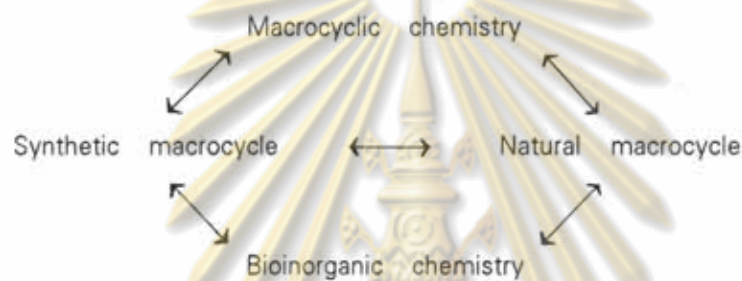




บทที่ 1  
บทนำ

Macrocyclic compound เป็นสารประกอบโมเลกุลขนาดใหญ่ที่มีลักษณะเป็นวง ซึ่งแสดงสมบัติในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะไอออนได้ macrocyclic compound มีความสำคัญในการศึกษาบทบาทของโลหะไอออนในระบบสิ่งมีชีวิตโดยการใช้ macrocyclic compound เป็นแบบจำลองสำหรับ enzyme หรือ natural macrocycle ต่าง ๆ จึงทำให้ macrocyclic chemistry เกี่ยวข้องโดยตรงกับ bioinorganic chemistry ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง macrocyclic chemistry กับ bioinorganic chemistry

เนื่องจาก macrocyclic compound มีสมบัติในการจับกับโลหะไอออนได้ดี [1] จึงทำให้นิยมเรียกเป็น macrocyclic ligand ด้วย โดยในโมเลกุลจะประกอบด้วย donor atom ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไปจึงจัดเป็น polydentate ligand การที่โมเลกุลมีลักษณะเป็นวง ทำให้โมเลกุลประเภทนี้สามารถแสดงความเฉพาะเจาะจงในการจับกับโลหะไอออนได้ โดยองค์ประกอบสำคัญที่มีผลต่อการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของ macrocyclic ligand [2] ได้แก่

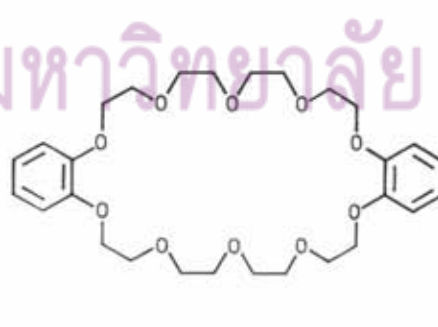
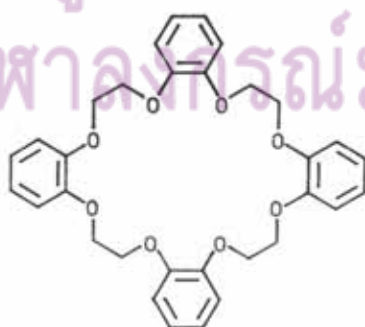
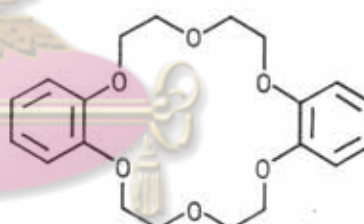
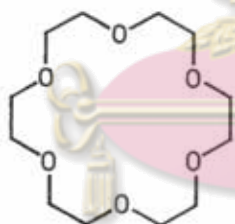
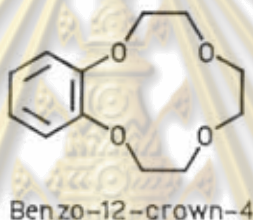
1. ขนาดของแอนไอออนและขนาดช่องของลิแกนด์
2. อะตอมที่เป็นตัวเชื่อมใน macrocyclic compound เช่น ไนโตรเจน (-aza compound), ออกซิเจน (-oxa compound) และ ซัลเฟอร์ (-thia compound)
3. เลขออกซิเดชัน และ ขนาดของแคทไอออน
4. steric hindrance ในวง
5. อิทธิพลของตัวทำละลาย

Macrocyclic compound ขนาดใหญ่จะยึดหยุ่นได้ดีกว่า macrocyclic compound ขนาดเล็ก เพราะความเครียดของวงลดลง และค่าคงที่เสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนจะขึ้นอยู่กับธรรมชาติของแรงกระทำระหว่าง ไอออน กับ ลิแกนด์ เช่น ion-dipole และ charge-induced dipole [3]

Macrocyclic compound แบ่งได้เป็นหลายประเภท ตั้งแต่ที่มีโครงสร้างเป็นวงเดี่ยว เช่น crown ether ไปจนถึงโครงสร้างที่เป็นวงสามมิติที่ประกอบด้วย donor atom ต่างกัน สองชนิด เช่น cryptand และโครงสร้างที่ซับซ้อนมีขนาดใหญ่ขึ้นไปอีก เช่น catenand , cyclodextrin และ calixarene

### Crown ether

Crown ether เป็น macrocyclic compound ที่มีลักษณะเป็นสองมิติ โดยวงนั้นมีออกซิเจนเป็นตัวจับกับไอออน (รูปที่ 2)



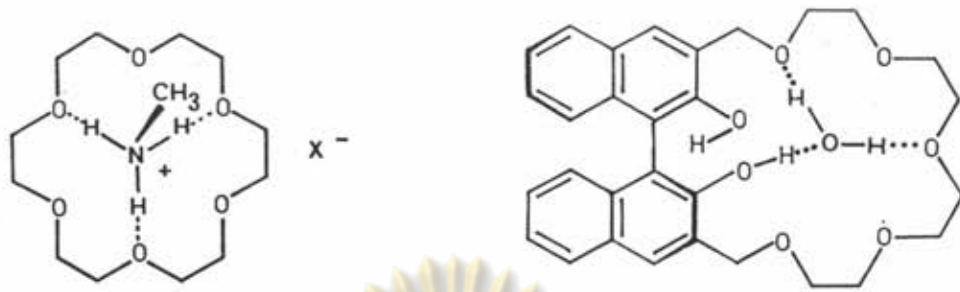
รูปที่ 2 ตัวอย่างของ crown ether บางชนิด

Pedersen [4] กล่าวว่า crown compound สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับอัลคาไลไอออน ที่เสถียรในน้ำ และพบว่าโลหะไอออนที่ไม่ใช่ธาตุแทรนซิชันจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่มีความเสถียรมากกว่าโลหะแทรนซิชันไอออน crown ether ที่มีจำนวนออกซิเจนเป็น 5-10 อะตอม จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่เสถียรมากกับ  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^+$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Tl}^+$ ,  $\text{Ce}^{3+}$  และ  $\text{Pb}^{2+}$  ซึ่งอัตราส่วนโดยโมลที่เหมาะสมของ โลหะ : ลิแกนด์ ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนคือ 1:1, 1:2 และ 1:3 ตัวอย่างของ Rb-crown ether complex แสดงในรูปที่ 3

นอกจากจะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะไอออนแล้ว crown ether ยังสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้กับ ammonium salt, guanidinium, diazonium salt, water, alcohol, amine, molecular halogen, *p*-toluene sulfonic acid, phenol, thiols และ nitriles (รูปที่ 4) ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนั้นช่องว่างของ crown ether จะมีการจัดเรียงตัวเพื่อให้ได้สารประกอบเชิงซ้อนที่มีความเสถียรสูง โดยปฏิกิริยาเกิดขึ้นระหว่าง guest molecule กับอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของ crown ether



รูปที่ 3 RbNCS complex ของ dibenzo-18-crown-6 [5]



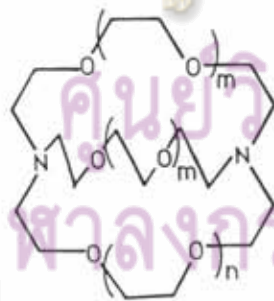
complexation ระหว่าง 2,3-naphtho-18-crown-6 และ  $\text{CH}_3\text{NH}_3^+$

complexation ของ neutral guest molecule

รูปที่ 4 complexation ระหว่าง guest molecule กับ crown ether

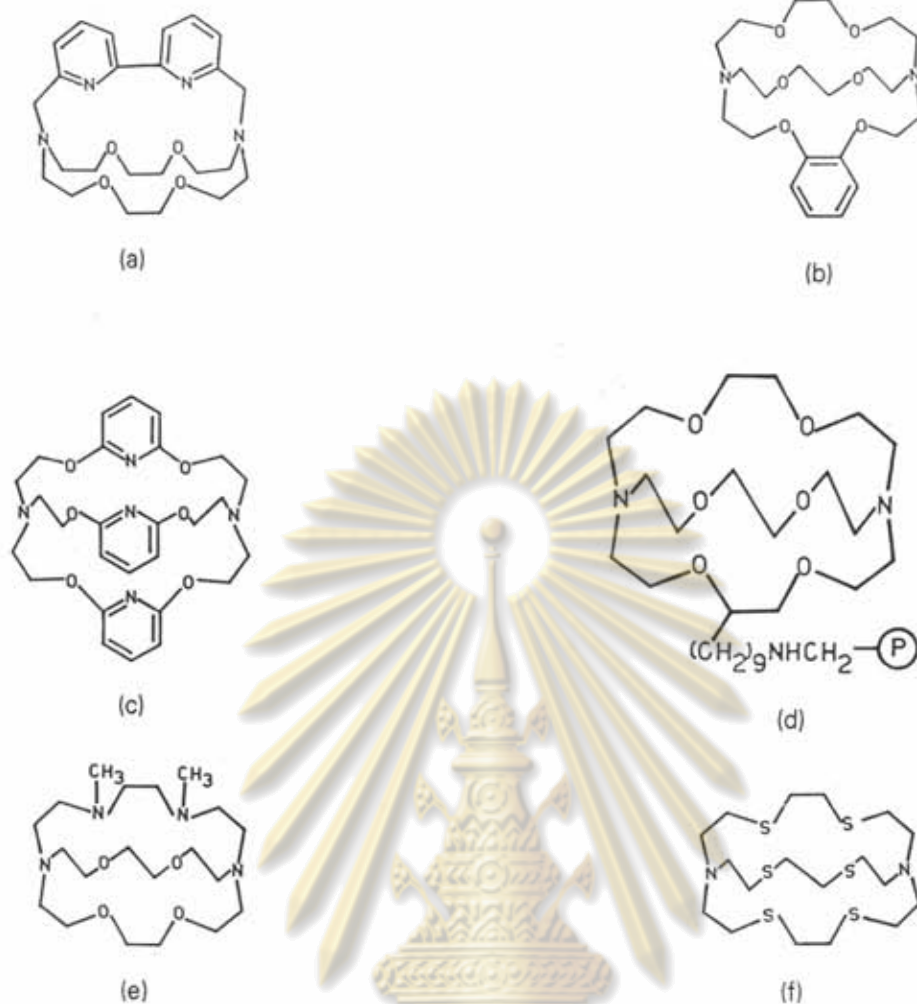
### Cryptand

Cryptand เป็น macrocyclic compound ชนิดสามมิติ โครงสร้างทั่วไปของ cryptand แสดงในรูปที่ 5 Lehn และคณะ [6] ได้ศึกษาสารประกอบประเภท cryptand และสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโลหะไอออนกับ cryptand ซึ่งเรียกว่า cryptate



m	n	สัญลักษณ์
0	0	1.1.1
0	1	2.1.1
1	0	2.2.1
1	1	2.2.2
1	2	3.2.2
2	1	3.3.2
2	2	3.3.3

รูปที่ 5 โครงสร้างพื้นฐานของ cryptand

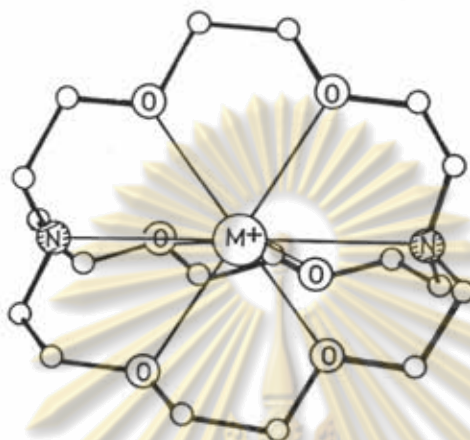


รูปที่ 6 ตัวอย่างของ cryptand

ความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง โลหะไอออน กับ cryptand แต่ละตัว จะแตกต่างกัน โดยขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ donor atom ที่จับกับ โลหะไอออน เช่น สารประกอบ cryptand (e) (รูปที่ 6) จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ  $\text{Cd}^{2+}$  ได้ดีกว่า  $\text{Zn}^{2+}$  และ  $\text{Ca}^{2+}$  เป็นต้น การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะอัลคาไล และโลหะอัลคาไลน์เอิร์ธ สามารถทำได้ โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ  $^1\text{H-NMR}$  spectrum ของสารประกอบเชิงซ้อนเทียบกับ spectrum ของ cryptand เริ่มต้น

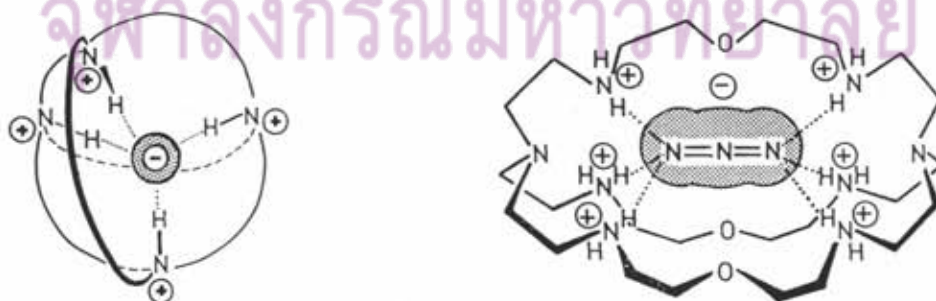
จากการศึกษาความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนของ  $\text{K}^+$  กับ cryptand ระบบ 2.2.2 [7] พบว่า สารประกอบเชิงซ้อนที่ได้มีความเสถียรมากกว่าสารประกอบเชิงซ้อนกับ diaza-crown ถึง  $10^5$  เท่า

หลักการเลือกจับกับโลหะไอออนของ cryptand จะขึ้นอยู่กับขนาดช่องว่างของ โมเลกุลของ cryptand เช่น ระบบ 2.1.1, 2.2.1, 2.2.2 จะจับได้ดีกับโลหะไอออน  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  และ  $\text{K}^+$  ตามลำดับ [3] การจับกันของ donor atom ในระบบ 2.2.2 กับ โลหะไอออน แสดงดัง รูปที่ 7



รูปที่ 7 Complexation ระหว่าง metal ion กับ cryptand ระบบ 2.2.2

นอกจากสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะไอออนแล้ว cryptand ยังสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแอนไอออนได้อีกด้วย เมื่อไนโตรเจนอะตอมบนโมเลกุลอยู่ในรูปของ ammonium ion ดังนั้นช่องว่างของโมเลกุลนี้จึงสามารถจับกับแอนไอออนได้ (รูปที่ 8) ซึ่งแตกต่างจาก guest molecule ที่เป็นแคทไอออนที่จับกับลิแกนด์ตรงบริเวณอะตอมที่มีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยว และมีค่าอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูง โมเลกุลของสารประกอบจะมีการจัดเรียงตัวเพื่อลดความเกะกะของ host-guest ได้เป็นสารประกอบที่มีความเสถียร ตัวอย่าง แอนไอออน ที่เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ cryptand คือ  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{CF}_3^-$ ,  $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ,  $\text{RCOO}^-$  และ  $\text{N}_3^-$  เป็นต้น

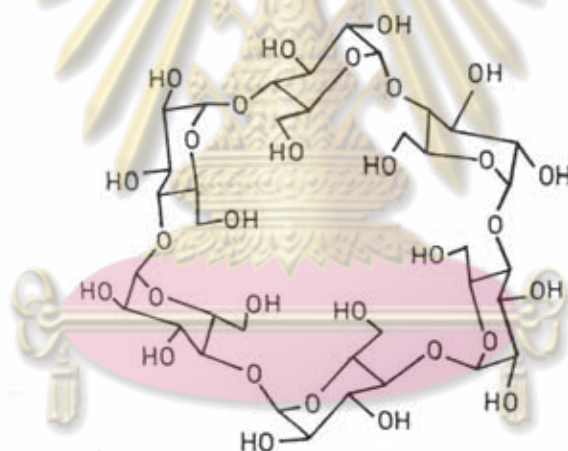


รูปที่ 8 Complexation ระหว่าง แอนไอออน กับ cryptand

### Cyclodextrin

Cyclodextrin พบครั้งแรกในปี 1891 โดย Villiers จาก amylase ของ *bacillus macerans* บนแป้งมัน [8] ตระกูลของ cyclodextrin ประกอบด้วย  $\alpha$ -1,4 linked D-glucose units และมีรูปร่างคล้ายโดนัทหรือคล้ายทรงกระบอก cyclodextrin ส่วนใหญ่ประกอบด้วยหน่วยของ glucose 6, 7 และ 8 หน่วย และเป็น  $\alpha$ -,  $\beta$ - และ  $\gamma$ -cyclodextrin ช่องว่างตรงกลางเป็นวงของ C-H และ วงของ glucoside oxygens (รูปที่ 9) ซึ่งต่อไปจะพัฒนาเป็นวงของ C-H แต่ไม่มี hydroxyl point ในช่องว่างของโมเลกุล ขนาดของช่องว่างตรงกลางจะขึ้นอยู่กับจำนวนหน่วยของ glucose ในวง ตัวอย่างเช่น  $\alpha$ -cyclodextrin มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 4.5 Å และลึก 6.7 Å

ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ cyclodextrin กับ guest molecule ทั้งที่เป็นสารอินทรีย์ และสารอนินทรีย์ [9] เช่น substituted aromatic hydrocarbon , hydrocarbon , iodine , bromine , chlorine , alkane โมเลกุลเล็ก ส่วนใหญ่จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนประเภท 1:1 ค่า association constant สูงประมาณ  $10^2$ - $10^4$  dm<sup>3</sup>/mol

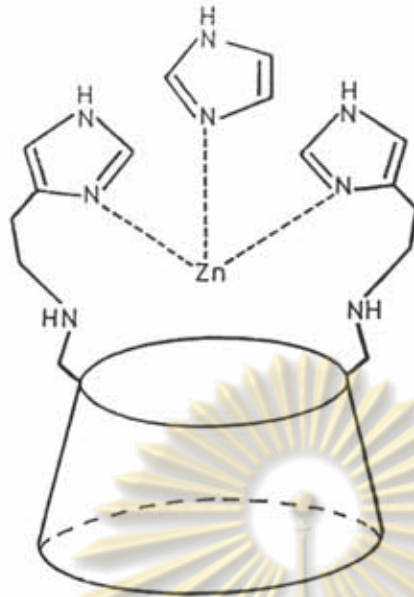


รูปที่ 9 Cyclodextrin

## ศูนย์วิทยทรัพยากร

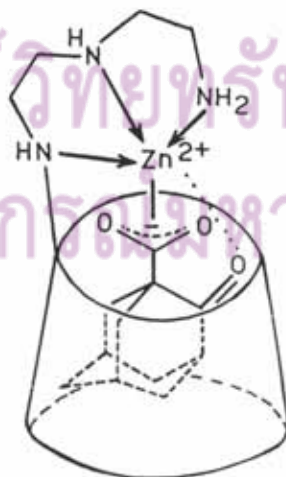
### จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ได้มีการศึกษาการเติมหมู่ฟังก์ชันที่เหมาะสมบน cyclodextrin แล้วทำการศึกษาอัตราการเกิดปฏิกิริยา กับ guest molecule พบว่า host ที่ได้มีความสามารถในการเลือกจับกับ guest molecule โครงสร้างของ cyclodextrin สามารถยืดหยุ่นหรืออยู่ตัวได้เพื่อรักษา conformation เมื่อจับกับ guest molecule แล้ว ได้มีผู้ทำการศึกษการจับกันของโลหะไอออนกับ หมู่ฟังก์ชันบน cyclodextrin เพื่อใช้เป็นแบบจำลองของ metalloenzyme [10-11] (รูปที่ 10 และ 11) ซึ่งมีอนุพันธ์อื่น ๆ ที่คล้ายกันแต่โลหะไอออนเป็น Cu(II) , Mg(III) และ Ni(III)



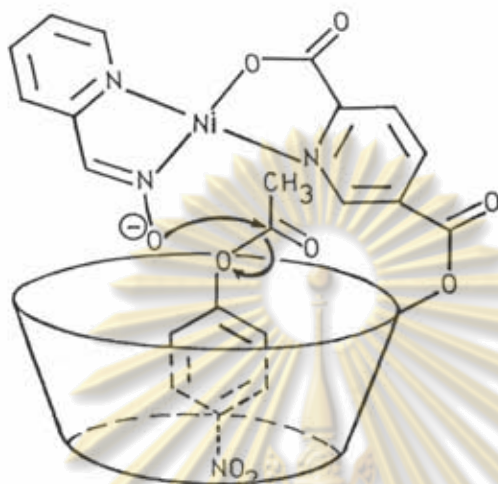
รูปที่ 10 ระบบที่เป็นพื้นฐานของ Zinc-containing metalloenzyme เช่น carbonic anhydrase [12] จะบรรจุ  $Zn^{2+}$  บน imidazole group ส่วนปลายของ hydrophobic packet

การศึกษานี้ทำให้ทราบถึงบทบาทของโลหะไอออนต่อการจับกับ hydrophobic guest molecule ที่อยู่ในช่องว่างของ cyclodextrin host โดยพบว่าโครงสร้างของ cyclodextrin ที่มีโลหะไอออนอยู่ด้วยนั้น หมู่ฟังก์ชัน เช่น triethylenetetraamine และ diethylenetriamine สามารถยึดหยุ่นได้ทำให้ cyclodextrin host ที่มีโลหะไอออนอยู่ด้วยสามารถจับกับ hydrophobic guest molecule ได้แข็งแรงกว่า cyclodextrin ที่ไม่มีโลหะไอออนอยู่ (รูปที่ 11 และ 12)



รูปที่ 11 ระบบของ adamantan-2-one-1-carboxylate มี  $Zn^{2+}$  จับกับอนุพันธ์ของ  $\alpha$ -cyclodextrin





รูปที่ 12 แสดงการ hydrolysis ของ ester โดยอนุพันธ์ของ  $Ni^{2+}$  ที่เชื่อมกับ cap ของ cyclodextrin เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาโดยมี *p*-nitrophenyl acetate เป็น guest molecule

นอกจากนี้ได้มีการพัฒนาโครงสร้างของ cyclodextrin ที่ประกอบด้วย hydrophobic position 2 ตำแหน่ง และ เรียกว่า duplex ดังรูปที่ 13 ซึ่งใช้ในการศึกษาความเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และศึกษาโครงสร้างที่เป็นไปได้ของ cyclodextrin ประเภท enzyme รวมทั้ง ribonuclease , transaminase , lipase และ rhadopsin [13-15]

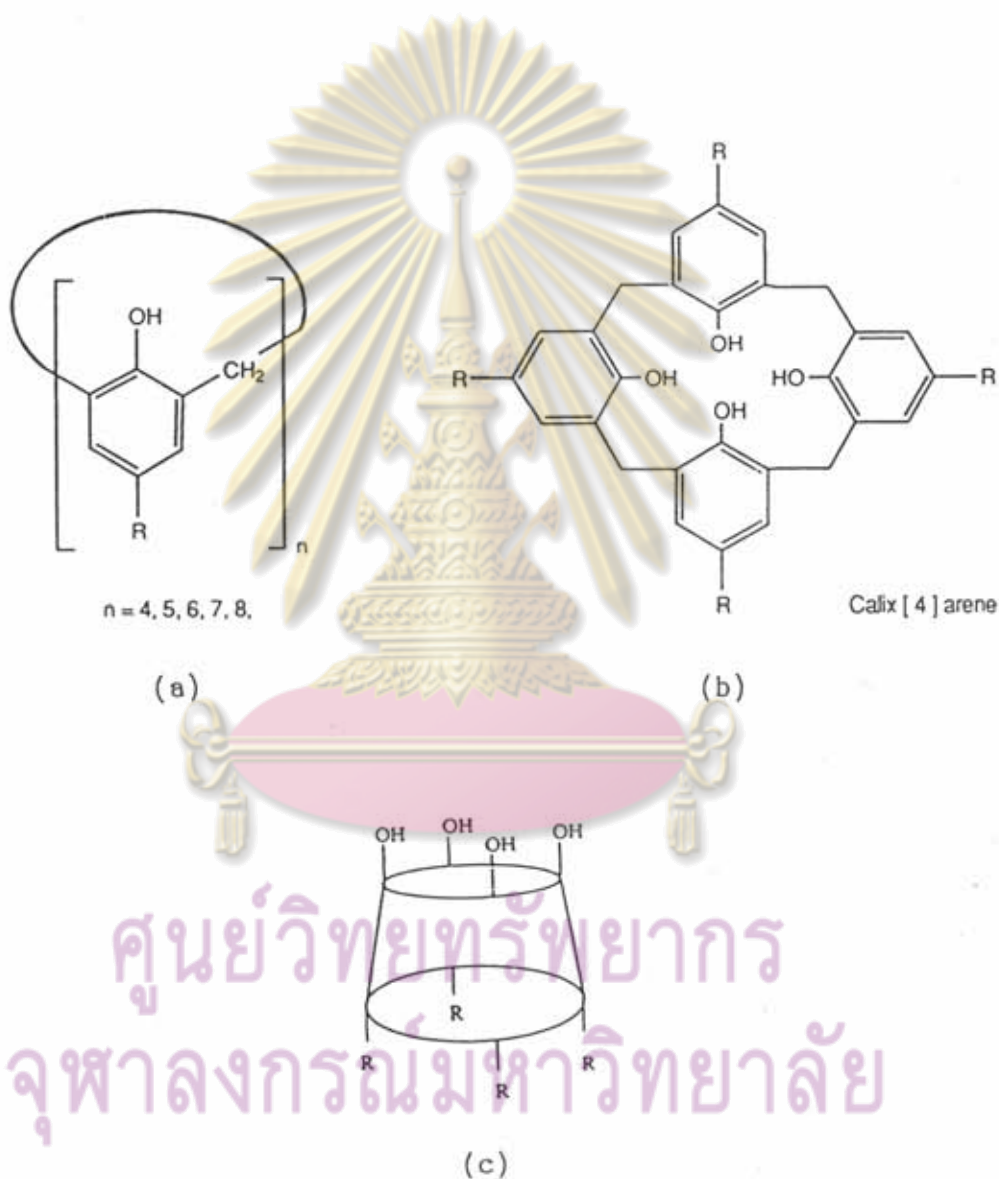


รูปที่ 13 Cyclodextrin ที่เป็น duplex

### Calixarene

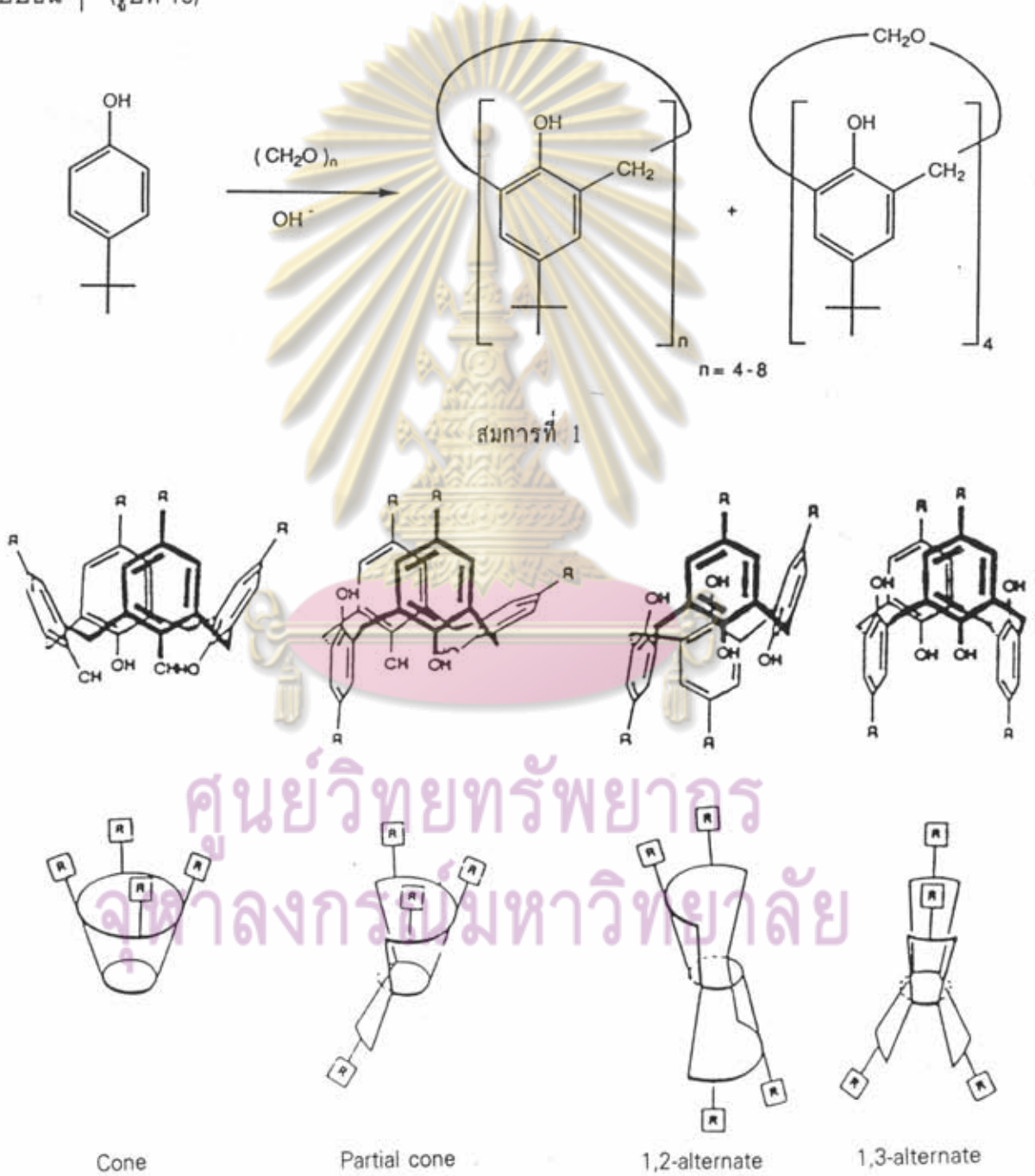
Calixarene เป็นสารประกอบชนิดหนึ่งที่อยู่ในตระกูล supramolecule [16,17] ที่แสดงสมบัติ host-guest chemistry ได้ นั่นคือสามารถเกิดปฏิกิริยาจับกับ species ต่าง ๆ ที่สามารถเกิดพันธะเคมีกับอะตอมต่าง ๆ ในโมเลกุลของมันได้

Calixarene จัดเป็นสารประกอบ macrocycle ที่ประกอบด้วยหน่วยฟีนอลิก เชื่อมต่อกันที่ตำแหน่งเมตาด้วยสะพานเมธิลีน ทำให้มีช่องว่าง (cavity) ที่มีลักษณะคล้ายตะกร้าเกิดขึ้น (รูปที่ 14)



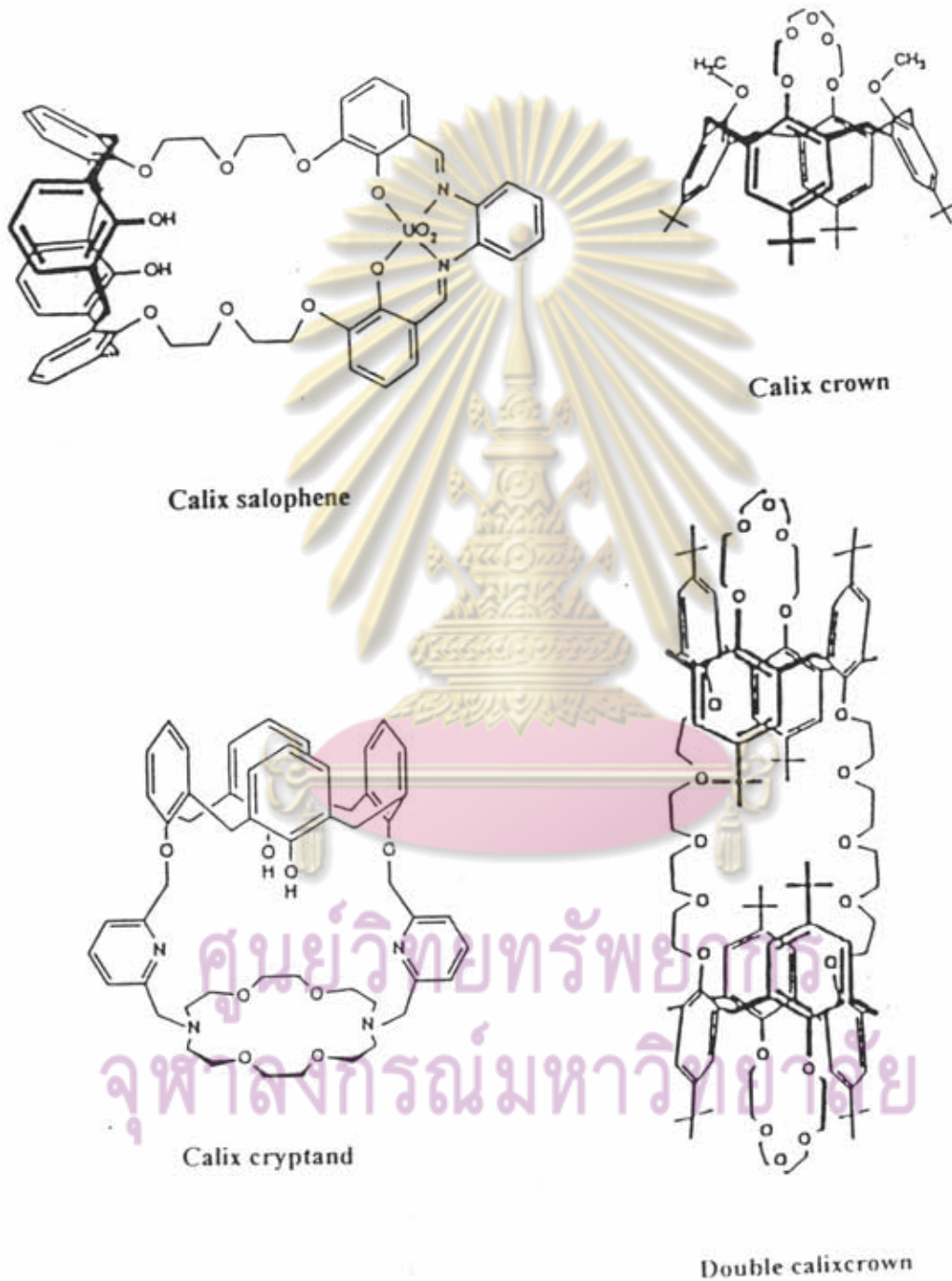
รูปที่ 14 (a) สูตรโครงสร้างทั่วไปของ calix[n]arene  
 (b) Calix[4]arene  
 (c) แสดงช่องว่างของ calix[4]arene

ชื่อ Calixarene ถูกตั้งขึ้นโดย C. D. Gutsche [18] เนื่องด้วย calix[4]arene มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับถ้วย (ในภาษากรีกตรงกับคำว่า calix) และ arene บ่งถึงวง aryl ในโครงสร้าง [16] สามารถเตรียม calix[n]arene ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง formaldehyde กับ *p*-substituted phenol ภายใต้สภาวะที่เป็นเบส (สมการที่ 1)[19] โดย *p*-tert-butylcalix[4]arene ได้รับความนิยมในการเตรียมมากที่สุด เนื่องจากสามารถเตรียมได้ง่าย ในปริมาณมากและปรากฏในรูปของ cone conformation [20] ซึ่งมีประโยชน์ในการนำไปศึกษาและใช้งานมากกว่า conformation แบบอื่น ๆ (รูปที่ 15)



รูปที่ 15 Conformation ชนิดต่าง ๆ ของ *p*-tert-butylcalix[4]arene

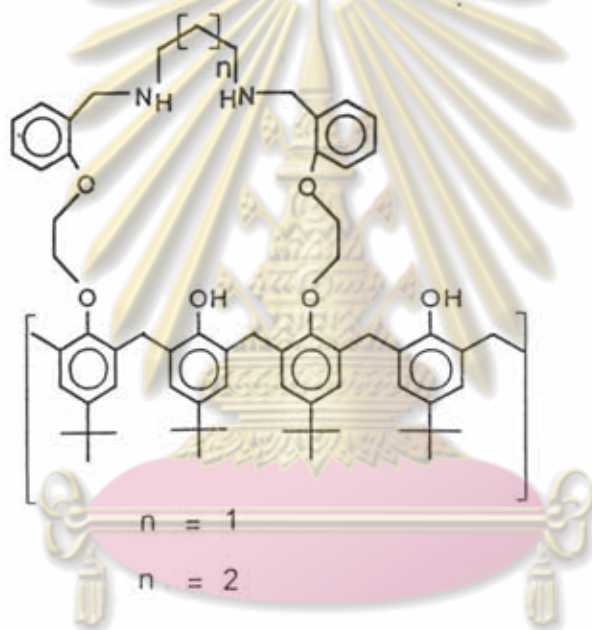
เนื่องจาก calixarene มีหมู่ -OH อยู่บน lower rim จึงทำให้การเตรียมอนุพันธ์ชนิดต่าง ๆ ของ calixarene ทำได้ง่าย ซึ่งสารที่ได้แสดงสมบัติ host-guest chemistry ได้ดี เช่น calix crown [20,21] , calix cryptand [22] , calix salophene [23] และ double calix crown [24] (รูปที่ 16)



รูปที่ 16 ตัวอย่างของ 1,3-bridged calix[4]arene

อนุพันธ์เหล่านี้จัดเป็น 1,3-bridged ทั้งสิ้นและประกอบด้วย donor atom (O,N) ที่สามารถจับกับโลหะไอออนได้ดี ในปัจจุบันมีการนำเอาสารประกอบ calixarene ไปประยุกต์ใช้งานในเชิงต่าง ๆ อย่างกว้างขวาง [19] เช่น การขนส่งไอออนผ่าน membrane การกำจัดโลหะไอออนใน nuclear waste การวิเคราะห์เชิง trace analysis การเป็นตัวเร่งในกระบวนการพอลิเมอไรเซชัน การทำเป็น ion selective electrode ฯลฯ

ถึงแม้ว่าการพัฒนาอนุพันธ์ชนิดต่าง ๆ ของ calix[4]arene จะเกิดขึ้นอย่างมากมายในช่วง 5-10 ปีมานี้ แต่การเตรียมอนุพันธ์ที่มี donor atom เป็น O และ N ยังมีไม่กว้างขวางนัก Seangprasertkij และคณะ [25] ได้รายงานการเตรียมอนุพันธ์ diaza-benzo crown ของ calix[4]arene และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ  $Zn(ClO_4)_2$  เพียง species เดียว



รูปที่ 17 Diaza-benzo crown *p*-tert-butylcalix[4]arene

งานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นที่จะสังเคราะห์สารประกอบ calix[4]arene ที่มีวง diaza-benzo crown ที่มีขนาดต่าง ๆ กัน (รูปที่ 17) และศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ  $Zn^{2+}$  ไอออน โดยแปรชนิดของ counter anion เพื่อดูผลของ anion ที่มีต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนรวมทั้งต่อ conformation ของหน่วย calix[4]arene เมื่อขนาดของวงเปลี่ยนไป ผลการศึกษาที่ได้นี้อาจนำไปสู่การใช้ zinc complex สำหรับการแยก anion ในโอกาสต่อไปได้