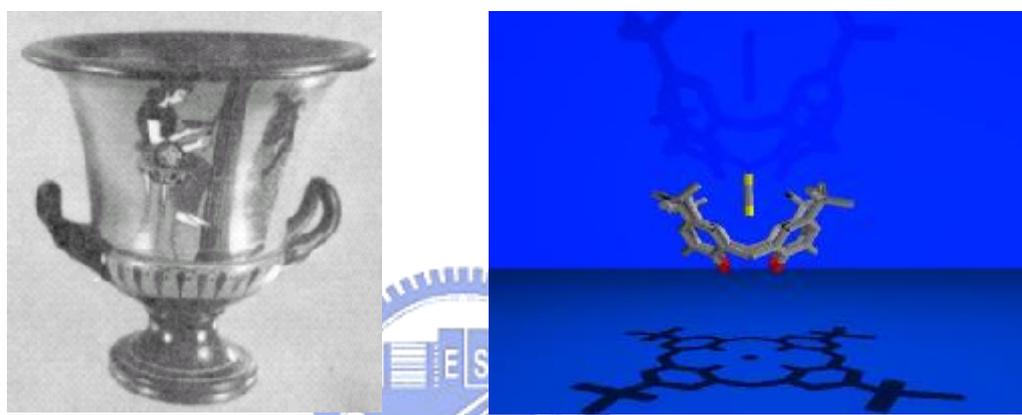


第一章 緒論

1.1 芳杯簡介

芳杯 (Calixarene) 是一類具有杯狀結構的苯酚衍生之環狀寡聚物，如圖一所示。¹ Calix 是希臘文中「酒杯」的意思，arene 則表示「芳香環」，因此將 calixarene 中文譯名為「芳杯」，此後以芳杯泛指 calixarene 之相關化合物，若有修飾取代基則沿用英文之命名。

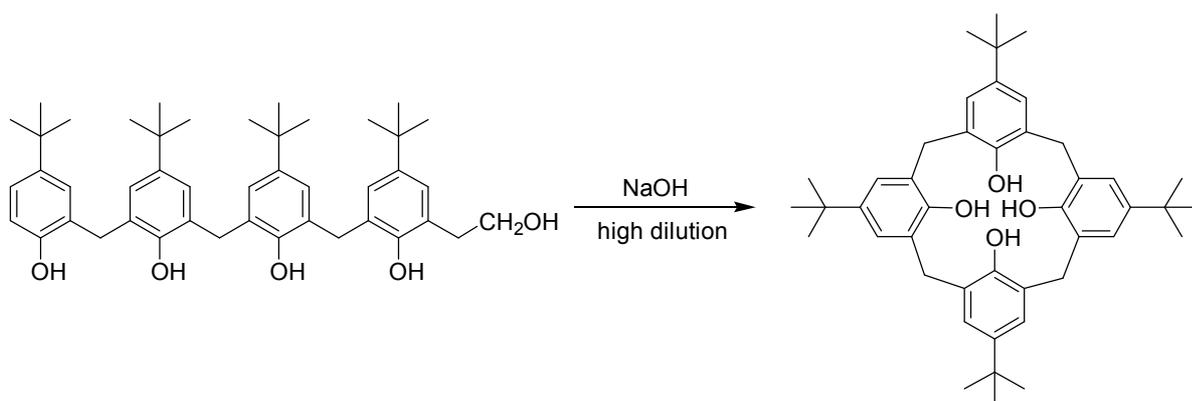


圖一 芳杯示意圖，左圖的 calix crater 是一種希臘式酒杯；
右圖為 *p*-tert-butylcalix[4]arene 之側面圖與投影圖

芳杯的發展演進可以追溯到 1872 年，科學家 A. Baeyer 將酚和甲醛水溶液加熱，反應後得到焦油狀的黏稠物質，由於當時分析技術尚未成熟，無法對黏稠物質做更進一步的純化與鑑定。² 直到 1902 年，天才科學家 L. H. Bakeland，藉著調控不同比例的鹼，得到具有高交聯度的聚合物，將這個棘手的黏稠物質變成高商業價值的人工樹脂，並將其命名為 Bakelite (俗稱電木)。³

發展到 1942 年，奧地利科學家 A. Zinke 利用對位第三丁基取代的苯酚 (*p*-tert-butylphenol) 及甲醛在氫氧化鈉鹼性條件下反應，得到實驗式為

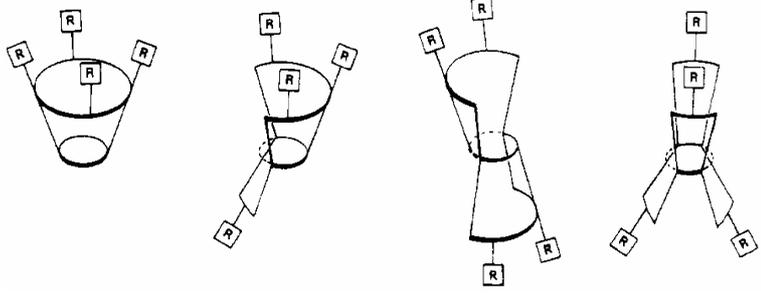
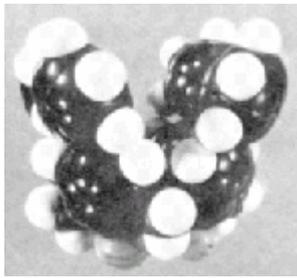
$C_{11}H_{14}O$ 之結晶狀產物，如式圖一所示，⁴ 由於對位取代之苯酚只有鄰位具有反應中心（酚醛樹脂則有對位或鄰位可進行反應），因此不會形成聚合物，他們認為這種化合物可能是一種苯環藉由亞甲基連結而成的環狀四聚物 (cyclotetramer)。



式圖一 *p*-*tert*-Butylcalix[4]arene 之環化合成

1955 年，英國科學家 J. W. Cornforth 利用與 A. Zinke 相同的方法，卻分離出兩種不同熔點的化合物，經由 X 光單晶繞射分析和元素分析，推斷所得化合物其中之一確實為環狀四聚物，同時利用 CPK 模型（CPK 表示法是根據 Corey、Pauling 及 Koltun 等人發展的塑膠分子模型，每種原子有其特定的顏色及依照凡得瓦半徑等比例放大）預測此環狀四聚物應該具有兩種不同的構形。⁵ 其後美國科學家 C. D. Gutsche 發現環狀四聚物總共有四種可能的構形，如圖二所示。⁶

芳杯的發展到了 1970 年代中期，其基礎架構大致已臻健全，開始有更詳盡的物理探討與應用。1978 年 C. D. Gutsche 及其工作伙伴則發現對-三級丁酚和甲醛水溶液在鹼的催化條件下，可生成苯酚衍生的環狀寡聚物 (cyclic oligomer)，包含：環狀四聚物 1、環狀六聚物 2，環狀八聚物 3，環氧化物 4，及少量之環狀五聚物 5 和環狀七聚物 6，如圖三所示。⁷



CPK 分子模型

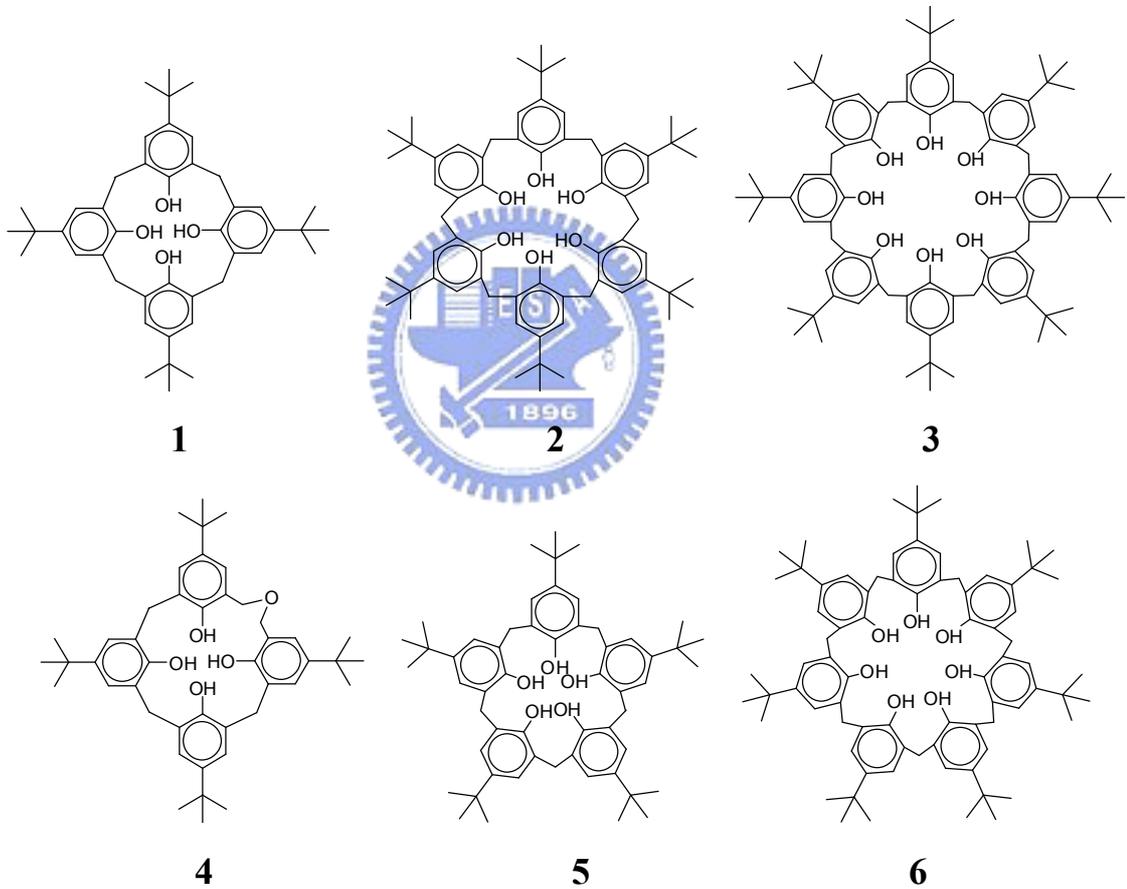
Cone

Partial cone

1,2-Alternate

1,3-Alternate

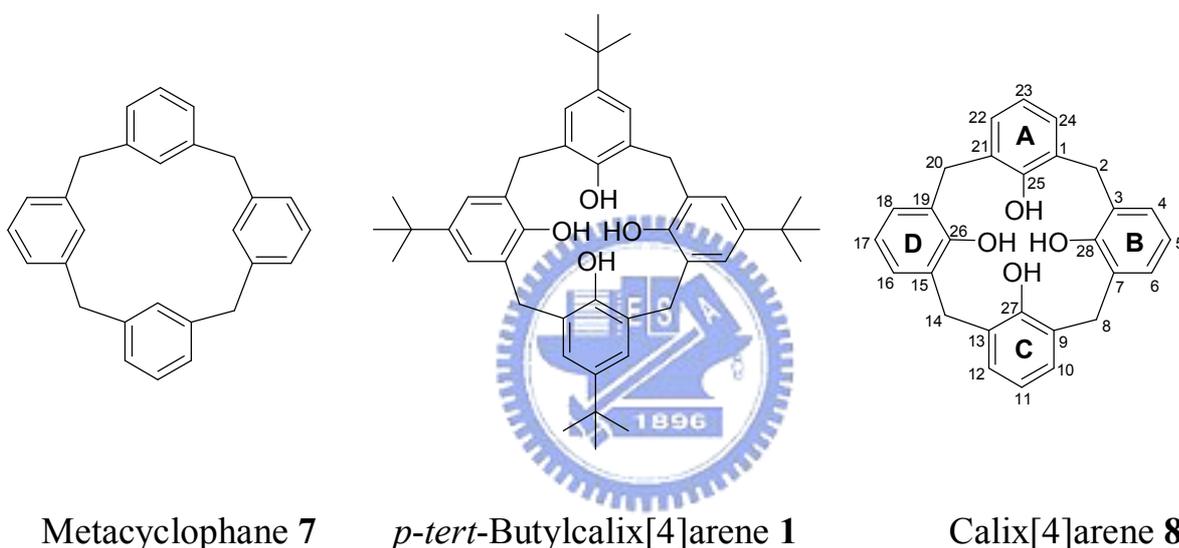
圖二 芳杯之 CPK 分子模型與芳杯的四種構形示意圖



圖三 對-三級丁酚與甲醛在鹼的催化條件下所得之產物

1.2 芳杯的命名

芳杯系列的命名非常冗長而複雜，因此 1975 年，C. D. Gutsche 便將此類杯狀寡聚物，如 metacyclophane **7** 統一命名為芳杯 (calixarene)。如前所述，calix 在希臘文是酒杯的意思，中文則取其杯狀涵義，arene 是芳香環的泛稱，為這些寡聚物的基本組成單位，而兩者之間以中括號嵌入數字，表示組成寡聚物的芳香環數目，如 *p*-tert-butylcalix[4]arene **1**，即表示由於對位第三丁基取代的四個苯酚所組成的環狀四聚物。

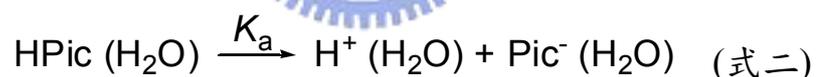


芳杯的原型是指完全未取代的苯環，以亞甲基為架橋組成的環狀寡聚物，如 metacyclophane **7** 之類的化合物。其後 C. D. Gutsche 發展出高產率合成方式，利用對位取代之苯酚與甲醛反應，因此後來將苯酚的羥基視為芳杯結構的一部份，而省略羥基的命名。如 calix[4]arene **8**，其 IUPAC 的正式命名為 pentacyclo[19.3.1.1^{3,7}1^{9,13}1^{15,19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaene-25,26,27,28-tetraol，而按照 C. D. Gutsche 原始的定義應該寫成 calix[4]arene-25,26,27,28-tetraol 或是 25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arene，但是通常只需要以 calix[4]arene 表示即可。再者，

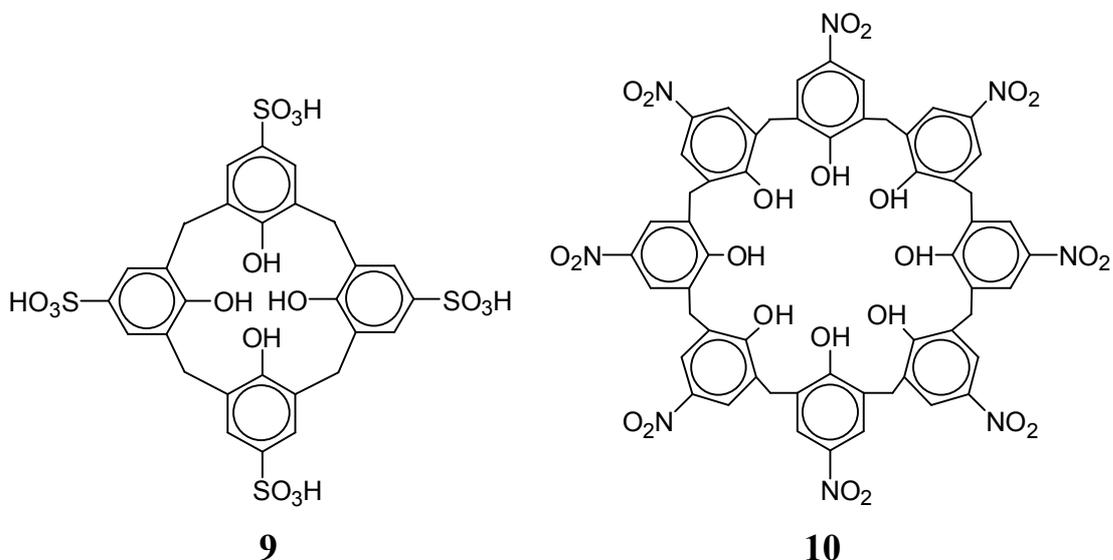
若有其他官能基的修飾，則按照官能基取代的位置加以編號，亦可以英文字母表示官能基取代的苯環位置。

1.3 芳杯的性質

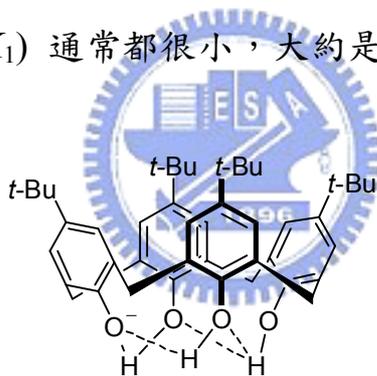
一般而言，芳杯較苯酚化合物的酸性高，不過準確的測量解離常數卻是件相當困難的工作。水溶性的芳杯，如 *p*-sulfonatocalix[4]arene **9**，在測量其解離常數時，必須謹慎分辨解離的質子是由苯酚的羥基提供，亦或是磺酸根所提供；另一方面，非水溶性的芳杯則只能在四氫呋喃 (THF) 或是乙腈 (acetonitrile) 等溶劑中滴定，間接求出類似於水相中的解離常數，非水溶液解離常數計算如式一及式二，⁸ 其中 L_n 在此表示芳杯， Pic^- 是當作光譜指示劑的苦味酸鹽 (picrate)，HPic 是指苦味酸 (picric acid，學名為 2,4,6-三硝基苯酚)。



例如 *p*-nitrocalix[8]arene **10**，在 25°C 水和四氫呋喃以 70 : 30 之體積比的條件下，所求得下緣羥基之解離常數值分別為 $\text{p}K_1 < 0$ 、 $\text{p}K_2 = 2.6$ 、 $\text{p}K_3 = 7.2$ 、 $\text{p}K_4 = 10.2$ 以及 $\text{p}K_{5-8} > 12$ 。⁹



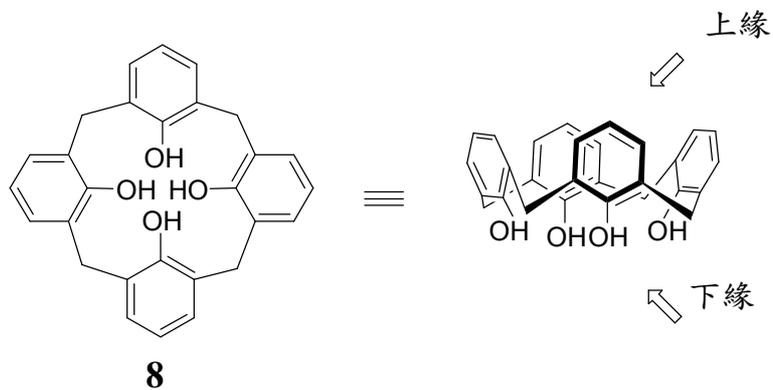
當芳杯解離一個質子時，苯酚的羥基可以形成氫鍵，對於芳杯在溶劑中的穩定度有極大的幫助，且對於分子之構形亦有影響，如圖四所示，芳杯的第一解離常數值 (pK_1) 通常都很小，大約是 0.8 ~ 2.9 左右。



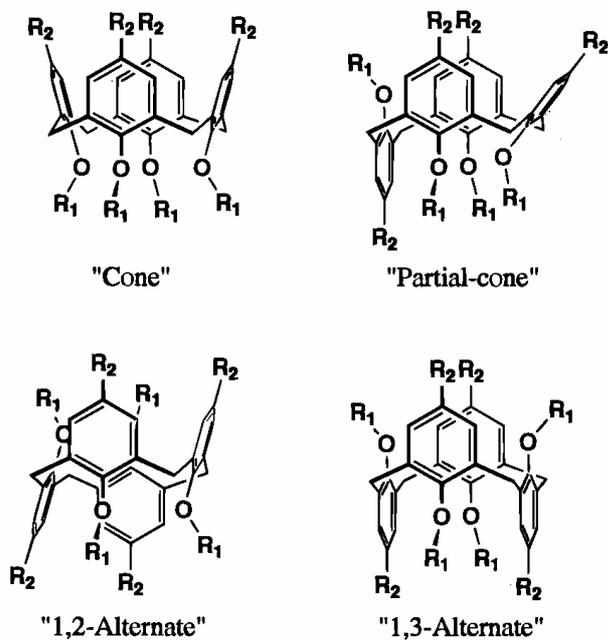
圖四 芳杯陰離子形成氫鍵的穩定性

1.4 芳杯的構形

芳杯可分成兩個區域來表示，下緣部份 (lower rim) 即為苯酚的羥基端，而上緣部份 (upper rim) 即是苯酚羥基的對位部份，如圖五所示。其架橋為亞甲基，芳香環會因為架橋單鍵的旋轉，產生四種可能的構形，C. D. Gutsche 分別將四種構形定義為 cone、partial cone、1,2-alternate 以及 1,3-alternate，如圖二及圖六所示。



圖五 芳杯之立體圖

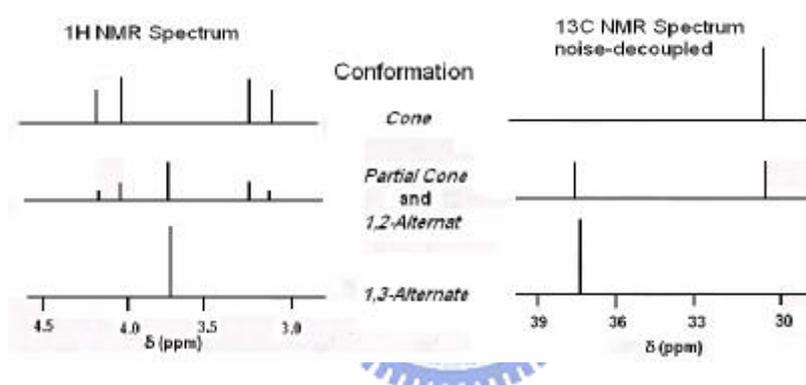


圖六 芳杯之四種構形

藉由氫核磁共振光譜 ($^1\text{H-NMR}$) 及碳核磁共振光譜 ($^{13}\text{C-NMR}$) 的亞甲基架橋耦合情況，可用以推測 calix[4]arene 的構形，如圖七所示。¹⁰ 以氫核磁共振光譜為例說明：當 calix[4]arene 為 cone 構形時，亞甲基架橋呈現一組二重峰 (AB quartet)；若構形為 partial cone 或是 1,2-alternate 時，則是一組二重峰 (AB quartet) 與一個單峰 (singlet)；而構形為 1,3-alternate，

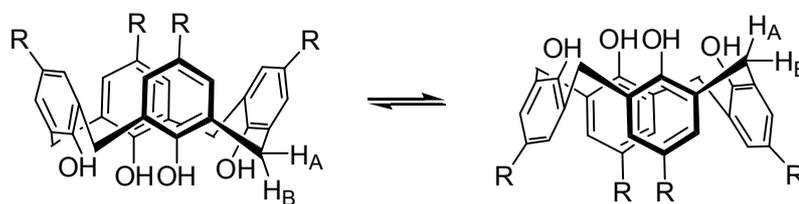
僅有一個單峰；此外，如欲辨識 partial cone 與 1,2-alternate 時，可改由苯環上的氫來辨識其構形。

若 calix[4]arene 上有亞甲基的取代基時，極容易與亞甲基架橋混雜在一起，造成構形判斷上的困難，則可採用碳核磁共振光譜加以分析 calix[4]arene 之構形，當構形為 cone 構形時，在化學位移 31 ppm 有一個二級碳的訊號；若在化學位移 37 ppm 附近有另一個二級碳訊號，表示為 partial cone 或是 1,2-alternate 的構形；再者，若只有化學位移 37 ppm 的訊號，則為 1,3-alternate 之構形。

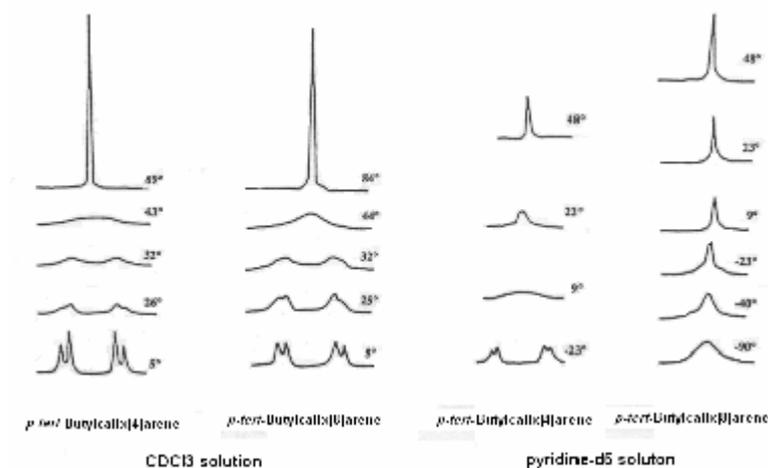


圖七 Calix[4]arene 亞甲基架橋之氫與碳核磁共振光譜

觀察氫核磁共振光譜化學位移 3-5 ppm 附近的亞甲基架橋訊號，於低溫或立體阻礙較大時，由於亞甲基的兩個氫原子環境不同，會彼此耦合分裂成一組二重峰 (AB quartet)，其耦合常數通常為 12–14 Hz；當構形立體阻礙較小或是提高溫度，其兩種相反的 cone 構形會快速交換，稱之為芳杯的環翻轉 (ring inversion)，如圖八所示，¹¹ 使得兩組訊號會逐漸合併成為一根較寬的單峰 (singlet)，若繼續升高溫度，則此芳杯的翻轉加速，超過核磁共振光譜儀所偵測的解析度，此較寬的單峰會變成尖銳的單峰，如圖九所示。⁶



圖八 芳杯之環翻轉



圖九 *p-tert-Butylcalix[4]arene* 變溫之氫核磁共振光譜

1.5 芳杯的構形控制

在室溫下，calix[4]arene 的構形異構物會不斷地轉換，無法固定其構形。一般來說，calix[4]arene 若要進行主客化學的研究，其構形皆固定為 cone 或是 partial cone。因此，為了固定 calix[4]arene 的構形通常將其下緣的羥基加以醚化或酯化，將羥基轉換成較大的官能基而抑制其翻轉固定構形。C. D. Gutsche 和 R. Ungaro 等人研究發現 calix[4]arene 下緣取代基中，正丙基是抑制構形轉換的最小基團。^{12, 13}

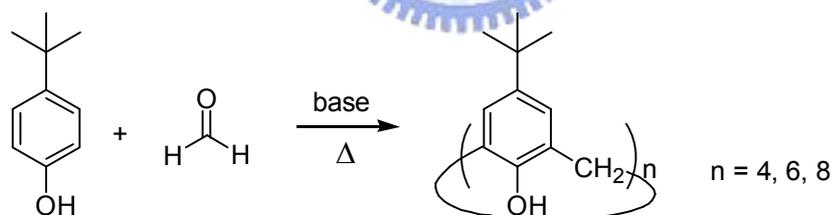
S. Shinkai 等人研究發現，若在 calix[4]arene 下緣的羥基進行醚化反應時，影響其產物構形與產率的因素包括：取代基的大小、不同鹼催化劑金屬的大小、溶劑的極性強弱等。¹⁴ 其中，不同鹼催化劑中的金屬陽離子會和 calix[4]arene 下緣的羥基作用產生不同的構形，稱之為金屬模板效應

(metal template effect), 例如以鹼金族陽離子 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 作為金屬模板時, 其產物大部分會形成 cone 構形, 若以原子半徑較大的 Cs^+ 作為金屬模板時, 其產物則形成 partial cone 構形居多。而我們利用不同強度、不同當量的鹼可得到下緣取代基數目不同的 calix[4]arene 衍生物; 例如: 合成下緣單取代的 calix[4]arene 使用甲醇鈉 (NaOCH_3); 下緣對位雙取代使用碳酸鉀 (K_2CO_3); 下緣鄰位雙取代使用氫化鈉 (NaH); 下緣三取代使用氧化鋇 (BaO) 或氫化鈣 (CaH_2); 下緣四取代則使用氫化鈉 (NaH)。¹⁵

1.6 芳杯之合成與衍生化

1.6.1 主要合成方式

目前最佳的芳杯合成方法由 J. W. Cornforth 和 C. D. Gutsche 改良早期 A. Zincke 的製程而來, 最簡單的對位第三丁基取代之環狀四聚物、六聚物、以及八聚物合成, 通式如式圖二所示。⁸



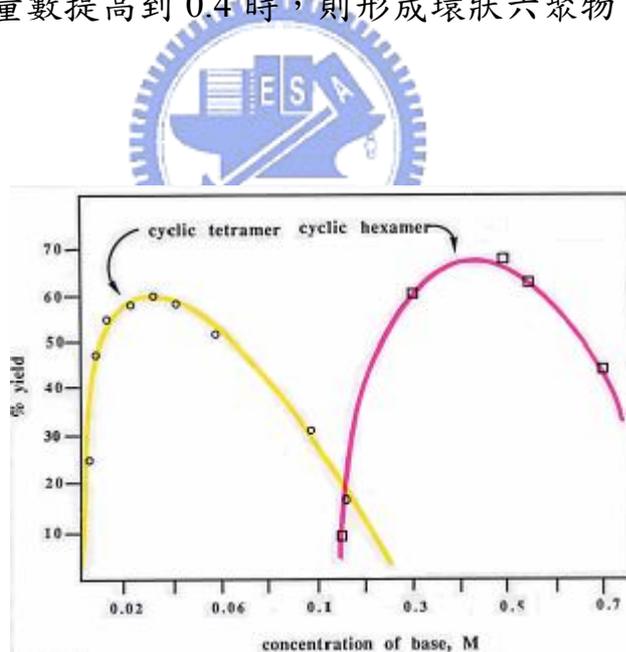
式圖二 合成芳杯的通式

合成 calix[4]arene 的方法 (Zincke-Cornforth 製程): 將對位第三丁酚 (*p*-tert-butylphenol)、37% 甲醛水溶液、和相對於苯酚的 0.045 當量之氫氧化鈉, 三者的混合溶液在 110–120 °C 加熱 2 小時, 得到黃色黏稠的前驅物, 將此前驅物在二苯醚 (diphenyl ether) 中加熱迴流 2 小時, 冷卻後過濾得到粗產物, 以甲苯進行再結晶後得到產率 50% 的白色晶體, 熔點 342–344 °C。

合成 calix[6]arene 的方法 (改良的 Petrolite 製程): 將對位第三丁酚、37% 甲醛水溶液和相對於苯酚的 0.34 當量之氫氧化鉀，三者的混合溶液加熱 2 小時，得到黃色黏稠的前驅物，將此前驅物在二甲苯 (xylene) 中加熱迴流 3 小時，冷卻後過濾得到粗產物，以氯仿-甲醇做再結晶，可得到產率約 80–85% 的白色粉末，熔點為 380–381 °C。

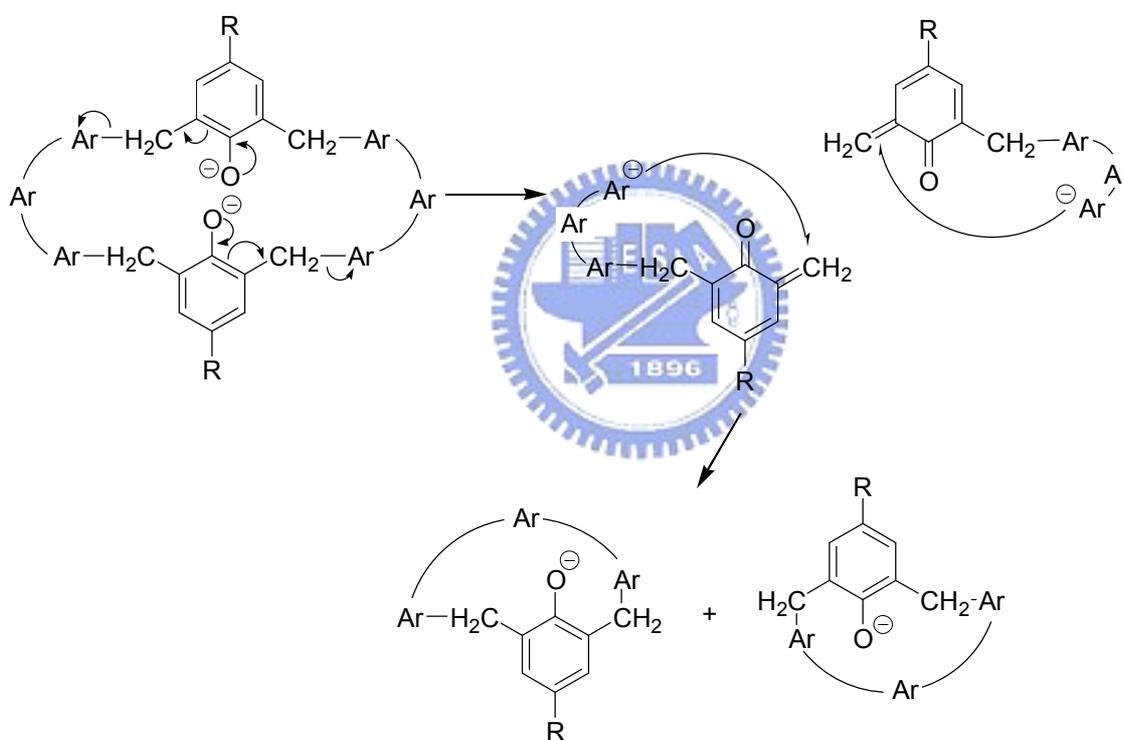
合成 calix[8]arene 的方法 (標準的 Petrolite 製程): 將對位第三丁酚、37% 甲醛水溶液和相對於苯酚的 0.03 當量之氫氧化鈉，三者的混合的二甲苯溶液加熱迴流 4 小時，冷卻後過濾得到粗產物，以氯仿做再結晶，可得到產率約 60–65% 的晶體，但隨即變成白色粉末，熔點為 411–412 °C。

鹼的當量數會直接影響產率，鹼的當量數為 0.04 時為環狀四聚物最佳製程，當鹼的當量數提高到 0.4 時，則形成環狀六聚物，如圖十所示。⁸



圖十 鹼的當量數與產物關係圖

此外，醾的共軛陽離子也扮演重要的金屬模板效應。氫氧化鈉催化可得到環狀八聚物；氫氧化鉀、氫氧化銣或氫氧化銇催化則可得到環狀六聚物；而環狀四聚物是由環狀八聚物在鹼性條件下加熱重排產生，稱之為分子分裂 (molecular mitosis)，其反應機制如式圖三所示。¹⁶



式圖三 分子分裂的反應機制

1.6.2 芳杯之衍生化

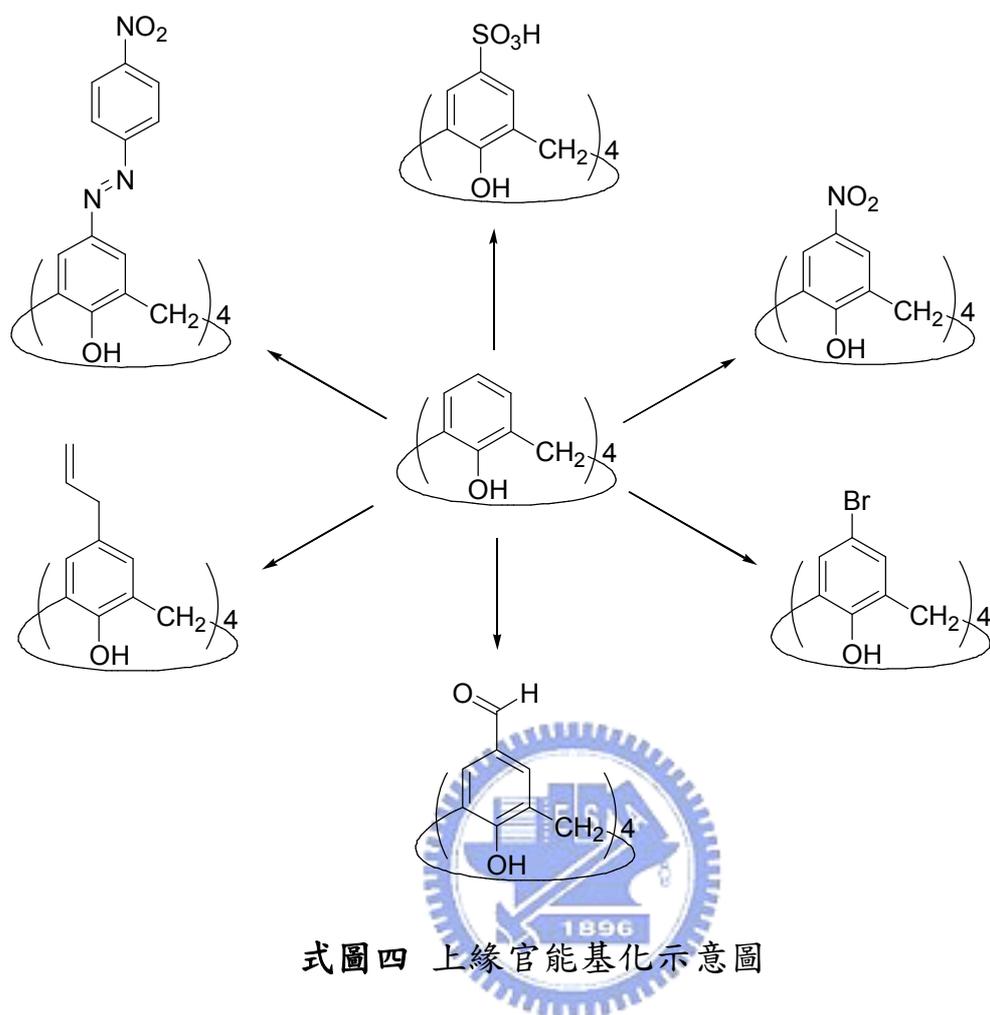
芳杯為環狀酚醛寡聚物，酚醛數目多寡影響到孔洞大小，如表一所示。Calix[4]arene 所構成之孔徑較小，無法有效的容納較大之分子；因此，化學家們不斷地研究如何有效地擴充其孔徑大小。孔徑擴大之方法包括：(一) 上緣官能基化反應；(二) 下緣官能基化反應；(三) 分子內架橋合成反應；(四) 分子間架橋合成反應；(五) 硫原子為架橋之芳杯，其個別詳述如下：

表一 酚醛數目與相對分子量對於芳杯孔洞大小的影響

芳杯種類	酚類單體數 (n)	分子量 (g/mol)	內徑寬 (Å)
Calix[4]arene	4	424	6.0-8.0
Calix[6]arene	6	636	8.0-10.0
Calix[8]arene	8	848	10.0-12.0

1.6.2.1 芳杯上緣官能基化反應

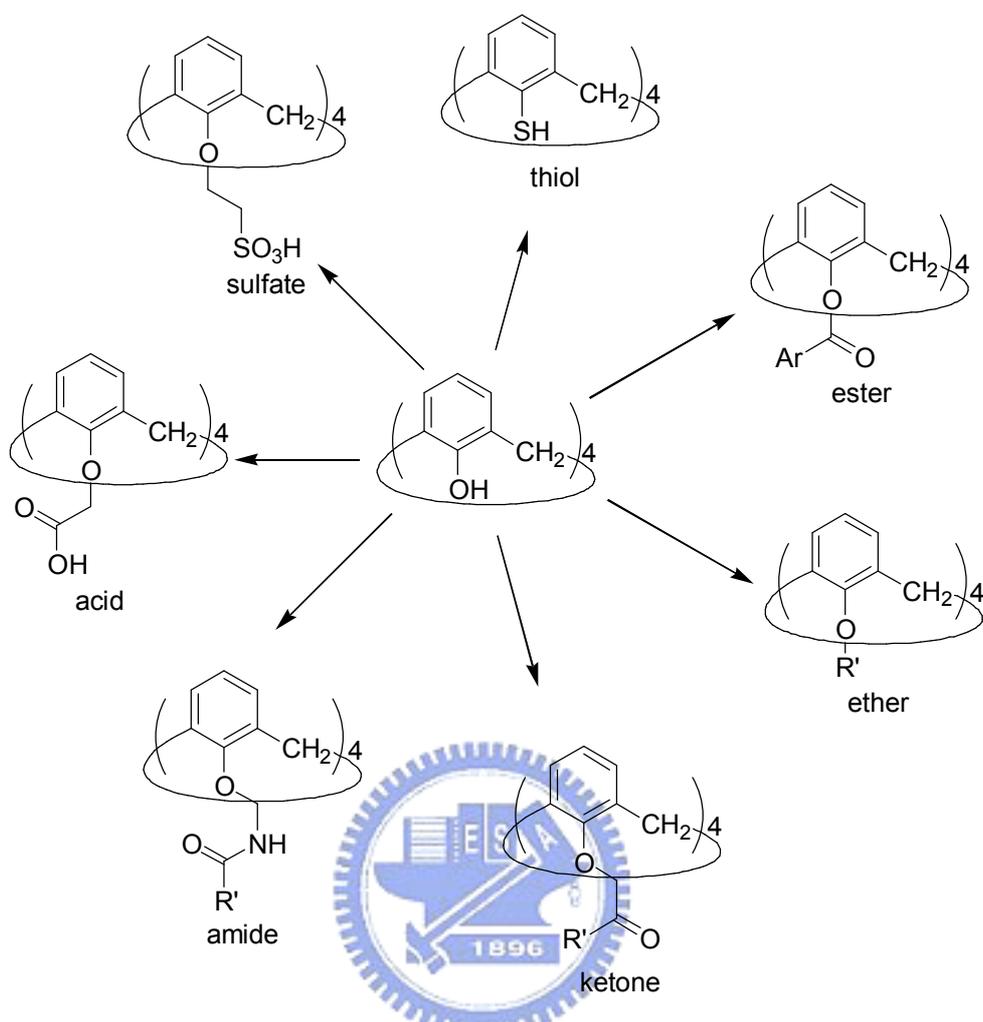
欲在 calix[4]arene 的上緣做官能基化反應，可將一個或多個官能基導入 calix[4]arene 羥基之對位上。文獻中曾報導之上緣取代基法，大致如下：(1) 偶氮基化反應 (diazo coupling reaction)；¹⁷ (2) 磺酸基化(sulfonation)；¹⁸ (3) 烷基化 (alkylation)；¹⁹ (4) 醯基化反應 (Friedel- Crafts acylation)；²⁰ (5) 醛基化 (Duff Method)；²¹ (6) 硝基化 (nitration)；²² (7) 鹵化 (halogenation)²³ 等，如式圖四所示。



式圖四 上緣官能基化示意圖

1.6.2.2 芳杯下緣官能基化反應

Calix[4]arene 下緣官能基化反應通常是將其下緣的四個羥基加以衍生，文獻相關報導大致如下：(1) 酯基；^{24,25} (2) 醚基；²⁶ (3) 酮基；²⁷ (4) 醯胺基；²⁸ (5) 羧酸基；²⁹ (6) 磺酸基；³⁰ (7) 硫醇基³¹ 等。如式圖五所示。



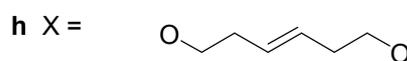
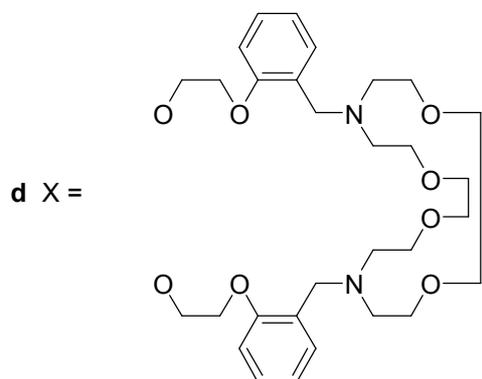
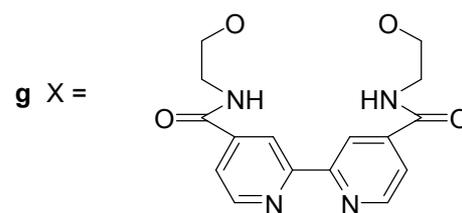
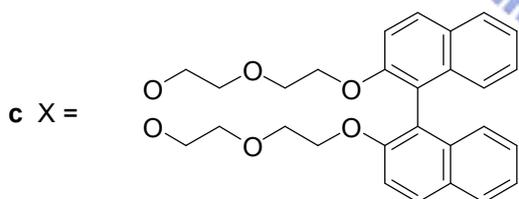
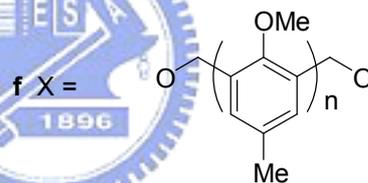
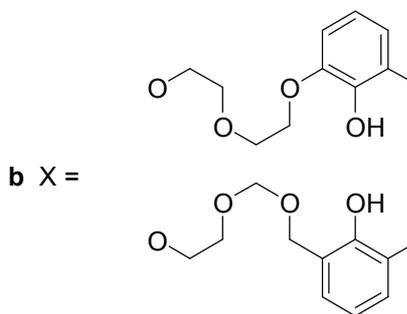
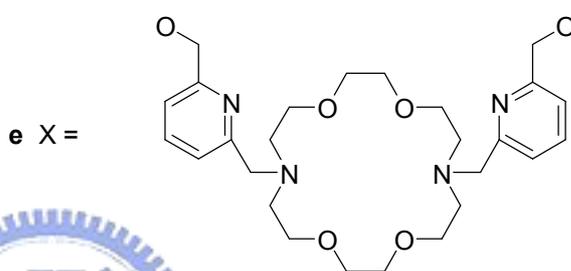
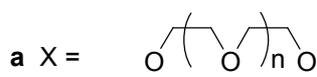
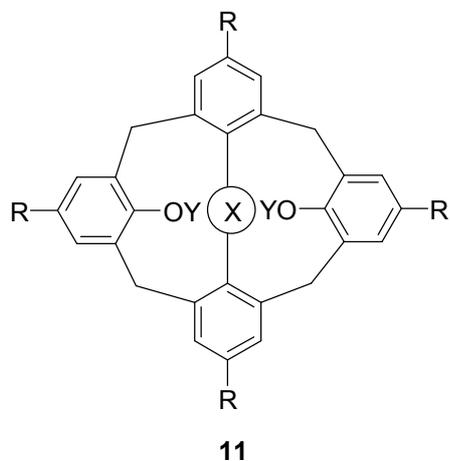
式圖五 下緣官能基化示意圖

1.6.2.3 分子內架橋合成反應

具有分子內架橋的芳杯，主要利用冠醚或其他雙官能基化合物作為架橋，連接 A、C 苯環（即非相鄰的兩個苯環）的上緣或下緣，形成特殊立體結構的分子內架橋芳杯。

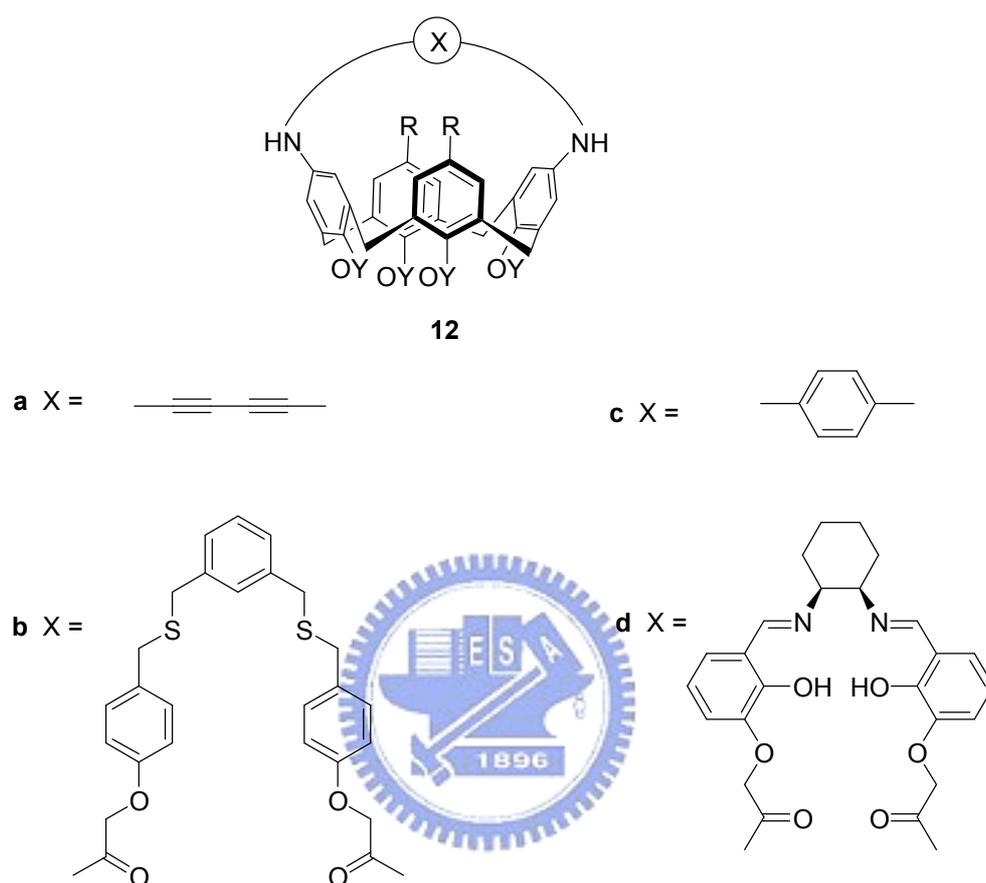
典型的下緣分子內架橋為芳杯－冠醚的系列，即是以冠醚連接非相鄰的兩個苯環，例如 calix-crown **11a**、calix-salophen crown **11b**、calix-binaphthyl crown ether **11c**、calix-azacrown **11d** 和 **11e**、calix-anisylmethylene **11f**、calix-bipyridyls **11g**，此外亦有非冠醚類型的下緣分子內架橋芳杯，如 **11h**，

如圖十一所示。³²



圖十一 下緣分子內架橋芳杯

上緣分子內架橋連接位置則與下緣分子內架橋相似，多半以雙官能基的化合物為架橋，連接非相鄰的兩個苯環，如圖十二所示。³³

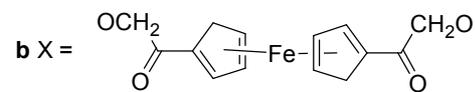
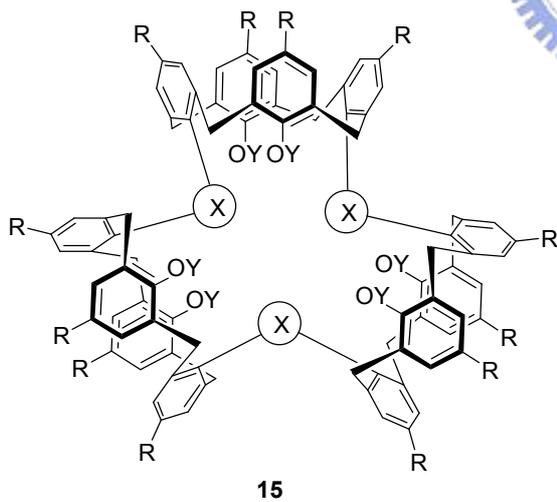
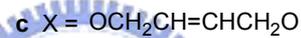
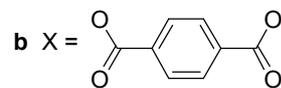
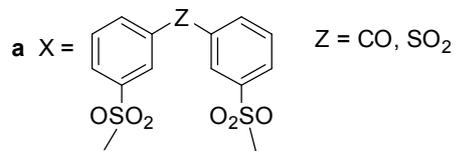
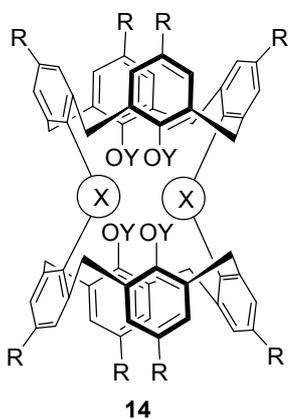
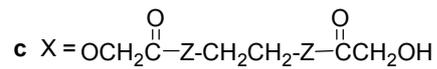
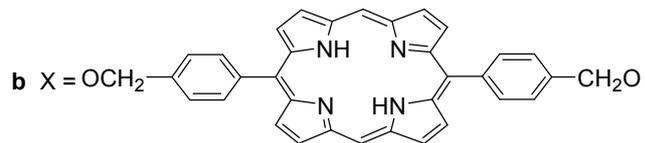
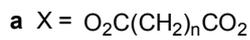
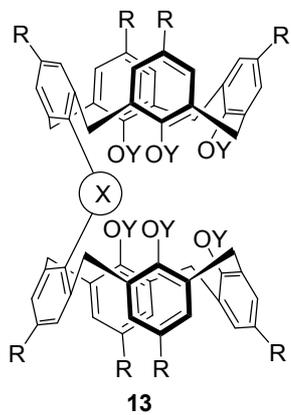


圖十二 上緣分子內架橋芳杯

1.6.2.4 分子間架橋合成反應

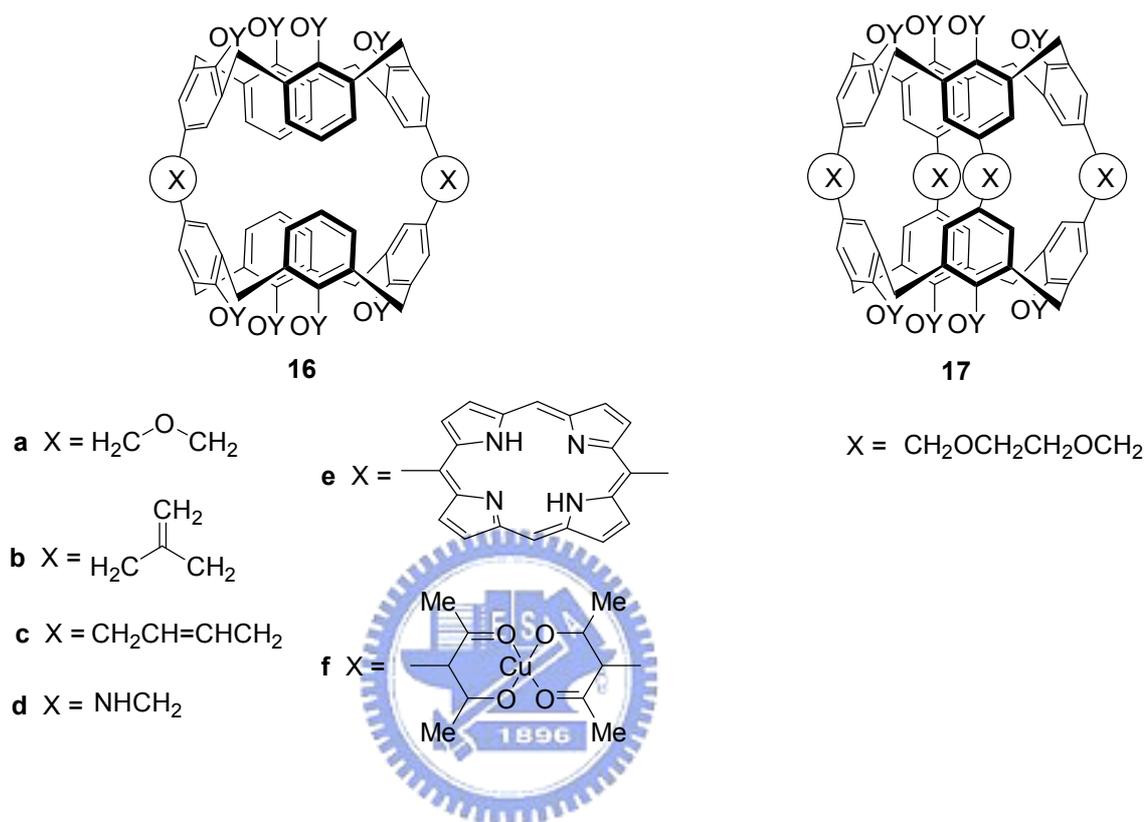
芳杯的分子間架橋意指兩個或兩個以上的芳杯相互連接，形成膠囊狀、扁擔狀或是更複雜的外觀。

下緣分子間架橋芳杯合成，大致可分為單架橋的雙芳杯 **13**、³⁴ 雙架橋的雙芳杯 **14**³⁵ 以及多芳杯 **15**³⁶ 系統，如圖十三所示。



圖十三 下緣分子間架橋芳杯

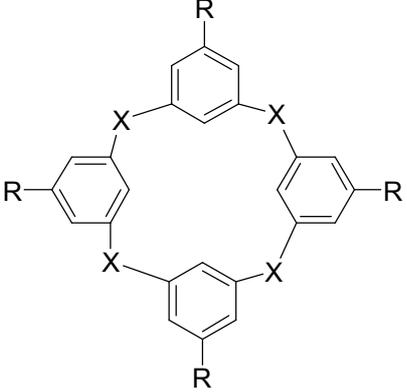
上緣分子間架橋芳杯合成與下緣分子間架橋芳杯合成相似，亦大致區分為雙架橋的雙芳杯 **16**³⁷ 與四架橋的雙芳杯 **17**³⁸ 系統，如圖十四所示。



圖十四 上緣分子間架橋芳杯

1.6.2.5 含硫原子為架橋之芳杯

Miyano 於 1997 年開始以硫代替亞甲基作為相鄰兩苯環之間的連結基研究，³⁹ 結果發現化合物 thiacalix[4]arene **18**, **19**、sulfinylcalix[4]arene **21** 對金屬離子 (尤其是過渡金屬離子) 的錯合效果比 calix[4]arene **1** 佳，如表二所示。⁴⁰

	Calixarenes	X	R
	1	CH ₂	Bu ^t
	18	S	Bu ^t
	19	S	*Oct ^t
	20	SO ₂	*Oct ^t
21	SO	Bu ^t	

*Oct^t = 1,1,3,3-tetramethylbutyl group

表二 硫架橋 calix[4]arene **1** 以及 **18-21** 對金屬離子的萃取率 (E%)

Calixarene	過渡金屬 (pH = 8.0)				鹼土金屬 (pH = 10.0)		
	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Ba ²⁺
1	5	1	1	6	2	0	3
18	99	97	69	99	1	0	7
19	99	96	89	99	3	0	0
20	9	2	4	10	60	100	80
21	99	99	17	99	99	91	99

1.7 芳杯之應用

1.7.1 感測器之應用⁴¹

化學感測器通常是指體積小，靈敏度高且對特定有機、無機或生化醫學物質具有相當高的選擇性之偵測器。由於這些化學感應材料用量不多，可在一般化學實驗室中合成製備，合成出的化學感應材料不同，感應偵測的對象也不同，故化學感測器的化學感應材料之合成及設計是化學研究上很有趣的挑戰。

由於一般組成化學感測器的元件屬低價位，且化學感測器不只可應用在學術上研究及物質偵測外，也可用於工業及環境污染偵測和生化醫學之偵測診斷，具有高經濟效益，故現在化學感測器之世界產值相當大。換言之，化學感測器的研究是一種投資小而學術及經濟效益都相當高的研究領域，故科學家無不積極投入此研究行列。尤其近二十年來。更有許多化學家致力於螢光感測器 (fluorescent sensor) 的研發。其理由在於利用螢光感測器的高靈敏度優點，可對濃度極低的待測物進行偵測，且不必經由複雜的前處理而拖延偵測的時間。

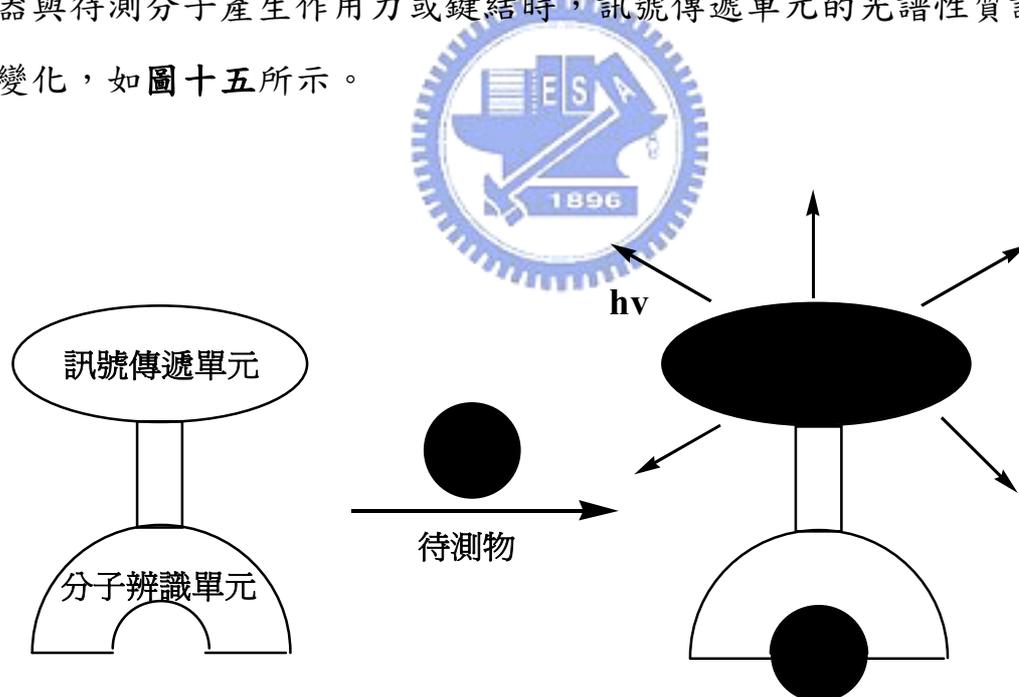
芳杯在螢光感測器上的應用，乃是在其上緣或下緣修飾上發光團，當芳杯與離子或分子形成錯合時，可由顏色變化、紫外-可見光吸收光譜或螢光放射光譜觀察其變化。

1.7.1.1 感測器的組成原理⁴¹

感測器分子的組成可分為分子辨識單元 (molecular recognition unit) 及物理化學能量轉換傳遞單元 (physicochemical transducer unit) 兩部份。分子辨識單元是用來與待測物交互作用的部份，其中又可區分為生化辨識單元，即利用酵素抗體或抗原等生物體所產生的物質達到辨識的功能，此

種感測器稱為生化感測器。而另一種化學辨識單元，即利用化學合成方法製備對待測物具有辨識功能的單元，此種為化學感測器。物理化學能量轉換單元主要是將辨識的行為轉換成儀器可偵測的訊號，其種類可分為電化學電極訊號、光學訊號及光電子訊號。而我們所設計的化學感測器的能量轉換傳遞單元著重在光學訊號，其中包含紫外-可見光的吸收及螢光的光學訊號。

螢光化學感測器是以螢光的改變作為訊號，螢光放射光譜強度的改變，波長的移動，光譜圖形的變化，及螢光的生命週期等特性都可以成為螢光偵測的來源。因此，選擇訊號傳遞單元必須考慮在辨識過程中此單元是否有上述性質之改變，如有變化，才有達到訊號傳遞及辨識的目的。當感測器與待測分子產生作用力或鍵結時，訊號傳遞單元的光譜性質訊號會產生變化，如圖十五所示。



圖十五 螢光感測器之基本架構

當感測器靠近待測物時，經分子間作用力，分子辨識單元與待測物結合，則會導致訊號傳遞單元產生訊號的改變而達到偵測的目的。理想的感

測器在訊號傳遞單元必須有高的靈敏度 (sensitivity)，而在辨識單元則須具有高的選擇性 (selectivity)，也就是只能與特定的待測物質產生作用力或鍵結。

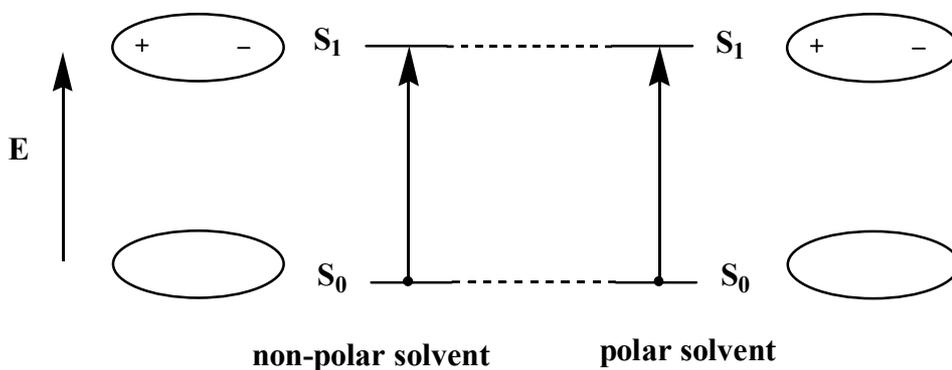
1.7.1.2 螢光感測器之設計原理

造成螢光變化的可能因素很多，以下介紹四種常被用來設計螢光感測器的策略：(1) 光誘導電荷轉移 (Photoinduced Charge Transfer, 簡稱 PCT)；(2) 光誘導電子轉移 (Photoinduced Electron Transfer, 簡稱 PET)；(3) 單體-激態複體之形成 (Formation of Monomer-Excimer)；(4) 其他光化學反應。

1.7.1.2.1 光誘導電荷轉移 (PCT)⁴²

螢光感測器分子包含了推電子基和拉電子基的共軛系統，當照光後由於分子內電荷轉移，會影響非碳氫原子上的 π 電子系統，在其基態 (ground state) 與最低激發態 (the lowest energy excited state) 的能階間，致使偶極矩 (dipole moment) 產生差異，進而造成螢光的變化，而此作用主要來自於溶劑效應和陽離子效應。

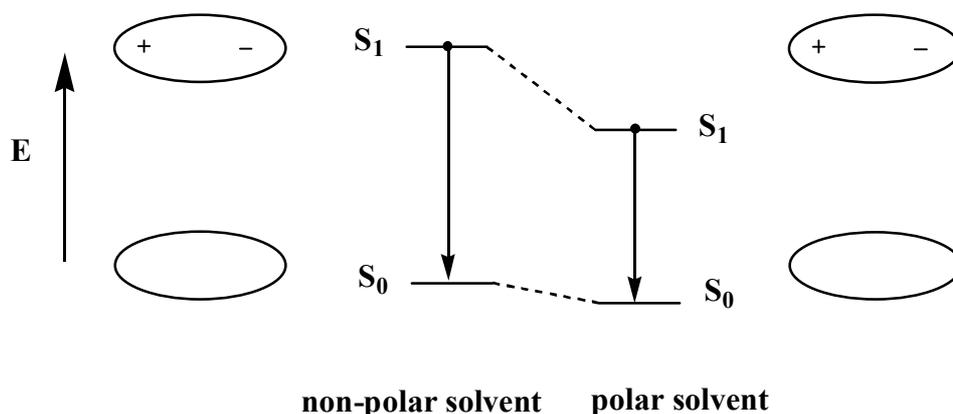
溶劑效應 (solvent effect)：溶液的偶極矩對感測器分子的影響，以感測器分子在極性溶劑 (polar solvent) 與非極性溶劑 (non-polar solvent) 中做比較， S_0 與 S_1 分別代表基態與激發態的能階，感測器分子於基態時為低極性物質，故無論在極性或非極性溶劑中能量差異小，如圖十六所示。



圖十六 發光團於 PCT 基態受溶劑效應影響之吸收光譜能階圖

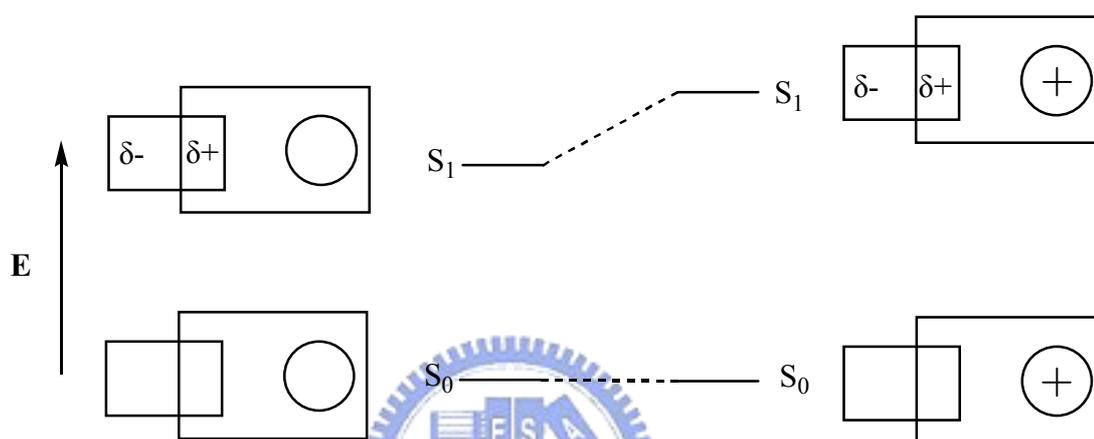
因此感測器分子在極性或非極性溶劑中，由基態躍遷至激發態的吸收光譜其能量變化是類似的。

一旦感測器分子吸收能量躍遷至激發態後，感測器分子內部會發生電荷轉移，使分子兩端形成 δ^+ 與 δ^- 的情況造成極化程度增加，故在極性與非極性溶劑中的差異變大，此即溶劑效應，如圖十七所示。左右兩邊分別為感測器分子在極性與非極性溶劑中，由激發態返回至基態所釋放的能量。感測器分子於極性溶劑中，其激發態的能階比在非極性溶劑中低，因為極性溶劑分子對極性的感測分子穩定效果增加而造成能量降低。



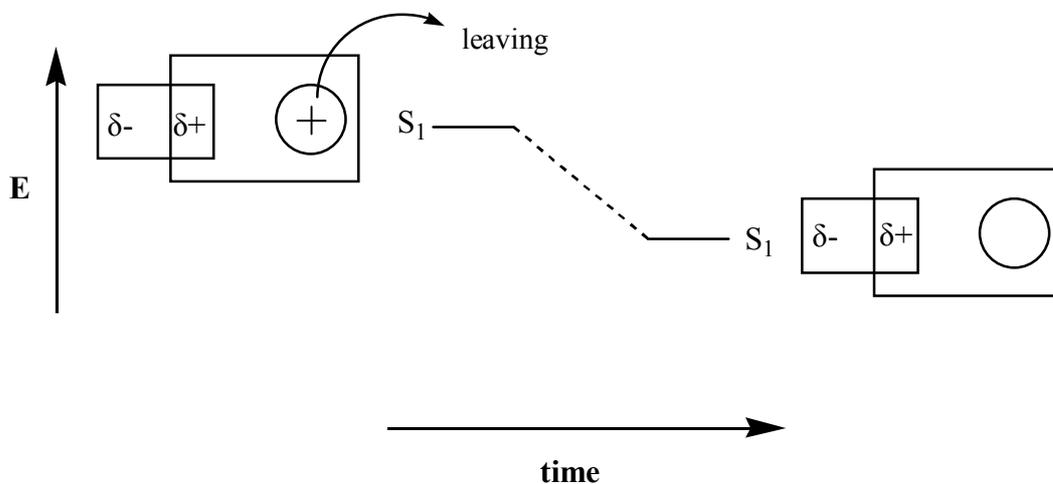
圖十七 發光團於 PCT 激態受溶劑效應影響之吸收光譜能階圖

陽離子效應：當感測器分子吸收光後，會由基態躍遷至激發態，而發光團部份由於分子內部電荷轉移，會由原先的中性分子（基態），變成頭尾兩端分別為 δ^+ 與 δ^- 的極化分子（激發態），當辨識單元與加入的陽離子發生錯合，由於帶正電的陽離子會與發光團的 δ^+ 互相排斥，所以錯合後之激發態能階會相對提高，如圖十八所示。



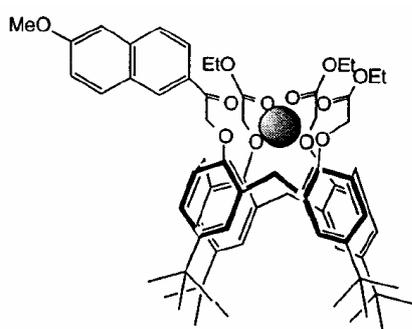
圖十八 發光團於 PCT 激態受陽離子影響之吸收光譜能階圖

一般分子都會趨向能量較低的穩定狀態，由於陽離子會與發光團中帶 δ^+ 部份互相排斥，因此，隨著時間的增加，陽離子會從辨識單元中被趕走，而感測器分子會降至能量較低的激發態，雖然放射光譜受到陽離子在激發態離開的影響改變較少，但相對於螢光而言，因為其靈敏度高，故只需些許的變化即可偵測到，如圖十九所示。

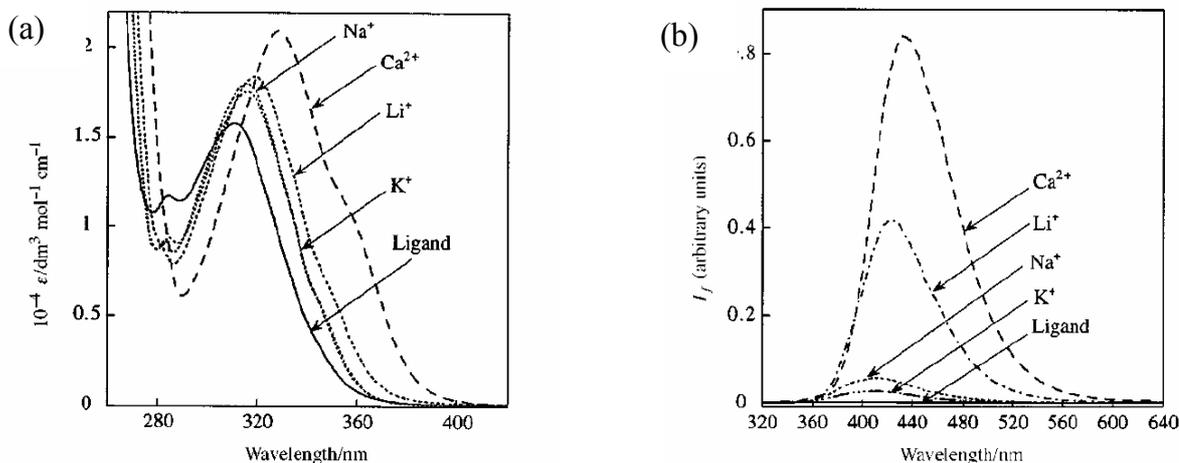


圖十九 發光團於 PCT 激態抑制陽離子效應影響之吸收光譜能階圖

芳杯於 PCT 螢光感測器之研究，於 1999 年由法國科學家 B. Valeur 合成出利用芳杯的下緣修飾具有推拉電子基的共軛系統之茶基螢光基團分子 **22**，當芳杯和金屬離子錯合時，由於 PCT 造成螢光強度的改變及紫外-可見光的波長有明顯的紅位移現象 (red shift)，如圖二十所示。⁴³



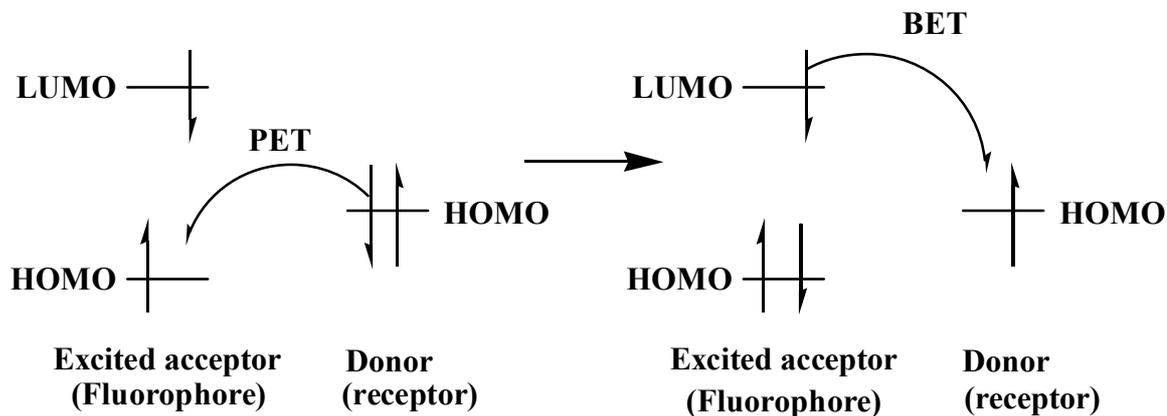
22



圖二十 化合物 22 和金屬離子錯合後之
(a) 紫外-可見吸收光譜圖 (b) 螢光放射光譜圖

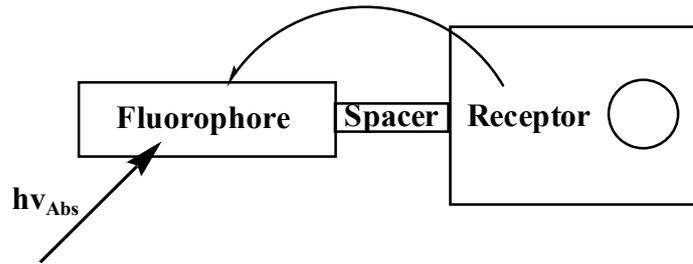
1.7.1.2.2 光誘導電子轉移 (PET)⁴⁴

光誘導性電子轉移 (PET) 會造成螢光的消失，以能階軌域的方式解釋，當電子供應基團 (donor) 之 HOMO 能階，較鄰近電子接受基團 (acceptor) 之激發態 HOMO 能階高時，會發生一個電子從供應端躍遷至接受端，此過程即稱為 PET。而原先處於激發態 LUMO 電子，此時只能返回因 PET 所造成供應端上缺電子的 HOMO 能階，稱為 BET (Back Electron Transfer)，如圖二十一所示。



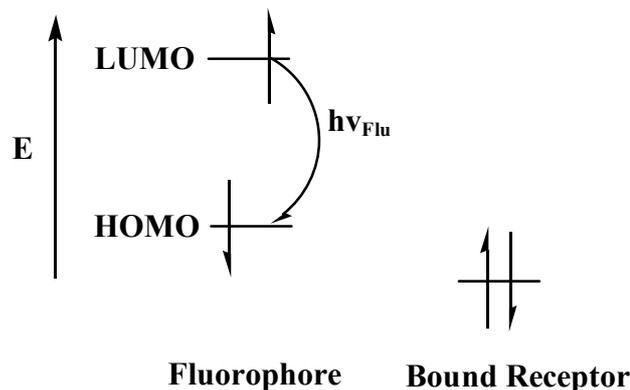
圖二十一 PET 及 BET 電子能階圖

根據 PET 所設計的感測器分子，假設沒有捕捉到待測物時，辨識單元吸光之後，即辨識單元當作電子供應端，將電子推至低能階的發光團，就會發生光誘導性電子轉移，由能階圖可知，辨識單元的電子會往低能階轉移，填滿發光團基態能階的電子軌域，而發光團位於激發態的電子，無法回到原先的基態能階，所以此種情形不會有螢光的產生，如圖二十二所示。



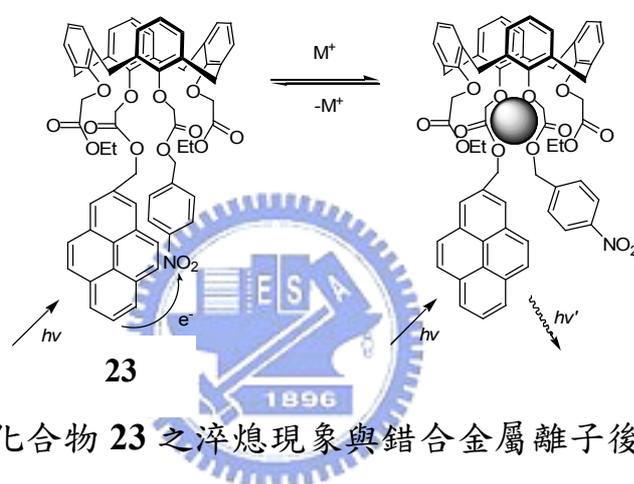
圖二十二 感測器分子發生光誘導電子轉移

反之，當待測物進入辨識單元，光誘導性電子轉移效應就不會發生，這是因為含有待測離子的辨識單元，其基態能階比發光團的基態能階低，而位於激發態的發光團電子，此時即可返回原先的基態能階，就會釋放出螢光。此系統的感測器本身就像一個開關，利用待測物作為切換的媒介，訊號的改變就如同明暗之間的差異非常顯著，因為螢光非有即無，是科學家設計感測器最常用的方法，如圖二十三所示。



圖二十三 待測物進入辨識單元抑制 PET 而放出螢光之電子能階圖

芳杯於 PET 螢光感測器之研究，於 1992 年由日本科學家 S. Shinkai 發表一系列利用不同螢光基團進行金屬篩選，如化合物 **23**，於芳杯下緣修飾芘 (pyrene) 和硝基苯，芘為良好的螢光基團，而硝基苯則作為螢光的淬熄物，當芘和硝基苯於空間位置極為接近時，由於電子轉移至具有拉電子效果的硝基苯，而使得螢光強度降低，當化合物 **23** 錯合金屬後，芘和硝基苯的間距增大而無法造成淬熄效應，反而顯現出極強的螢光，如圖二十四所示。⁴⁵

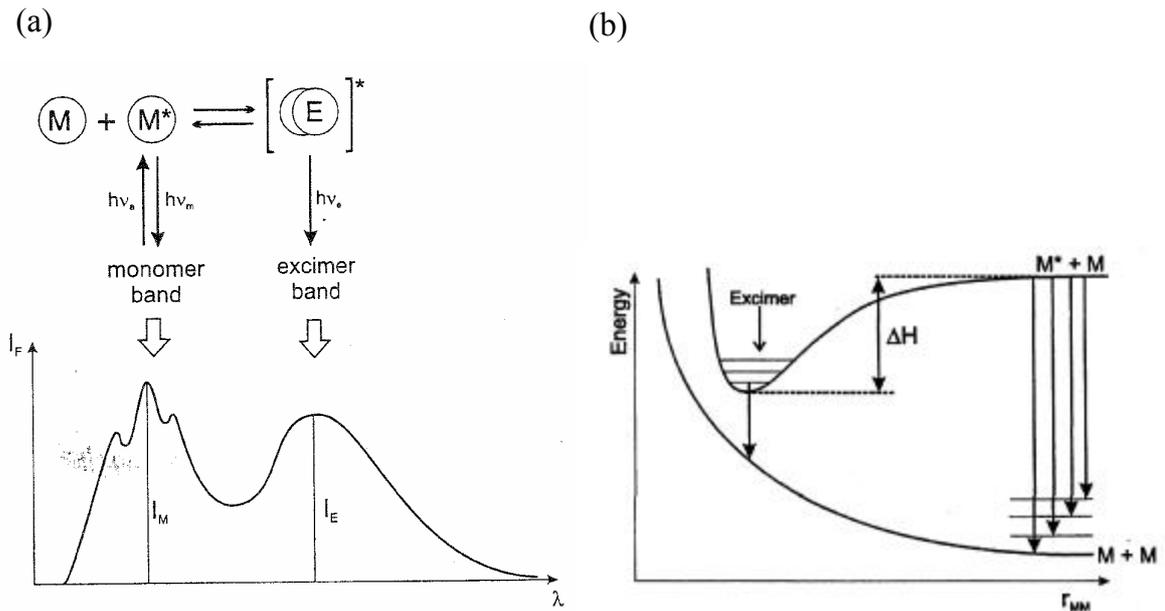


圖二十四 化合物 **23** 之淬熄現象與錯合金屬離子後之螢光現象

1.7.1.2.3 單體-激態複體之形成 (Formation of Monomer-Excimer)⁴⁶

單體 (Monomer)，指的是單獨的發光團，也就是訊號傳遞單元這部分，激態複體 (excimer) 則是 excited dimer 的縮寫，意思為激發態發光團的二聚體。設計單體-激態複體系統的感應器，基本要件是感應器分子內必須具有兩個或兩個以上的發光團分子，最典型的是芘分子。以芘分子為例，形成激態複體的反應機構有兩種：一是單一個芘吸收光後，由基態躍遷至激發態，由於分子間的作用力，激態芘會吸引另一個基態芘，當一對芘的 π 軌域重疊而產生激態複體，此種方式稱為動態的激發複體 (dynamic excimer)；另一種是一對芘在基態時靠近而成為具有物理作用的二聚體 (dimer)，吸收光後直接躍遷形成此二聚體的激發態，此時激態複體能階較

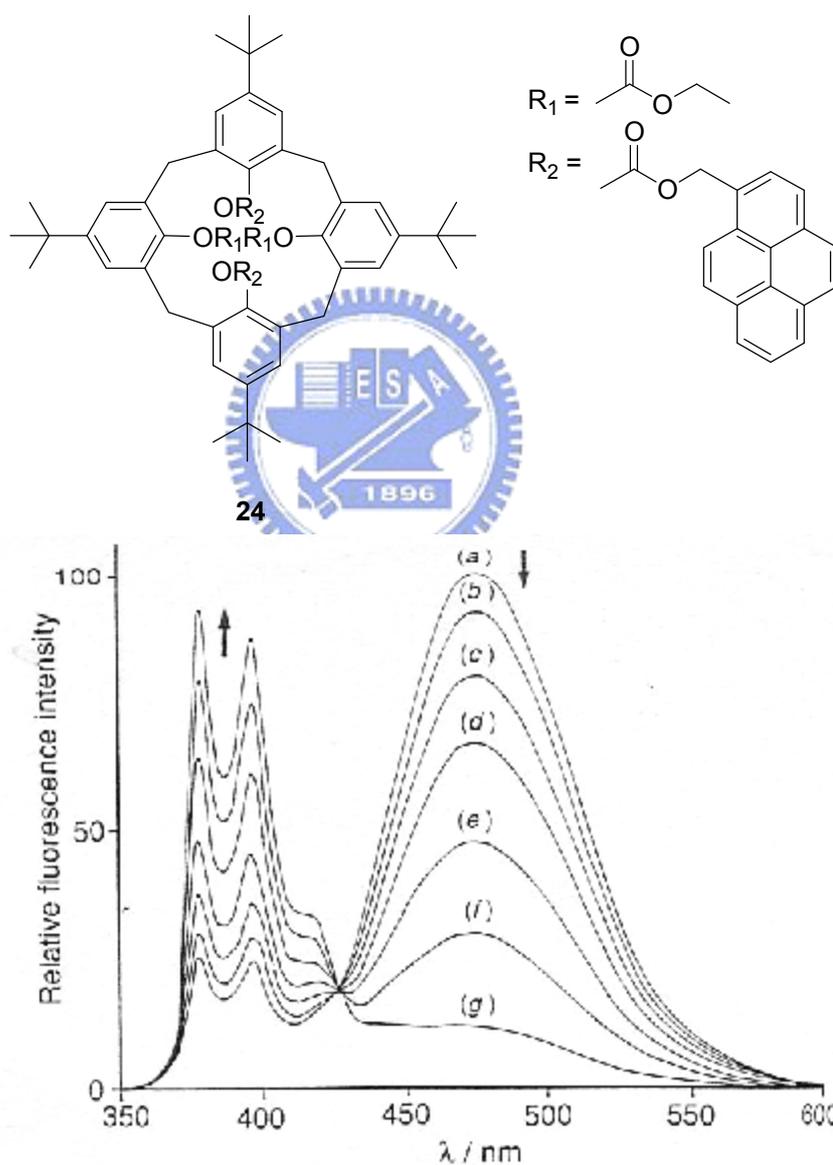
高，因此會進行結構重組而轉變成能階較低的激態複體，此種方式稱為靜態的激態複體 (static excimer)。因為激態複體之能階差較小，所以螢光放射光譜之波長較單體長，如圖二十五所示。



圖二十五 (a) 單體與激態複體螢光放射光譜之波長比較

(b) 單體與激態複體在激發態之能階圖

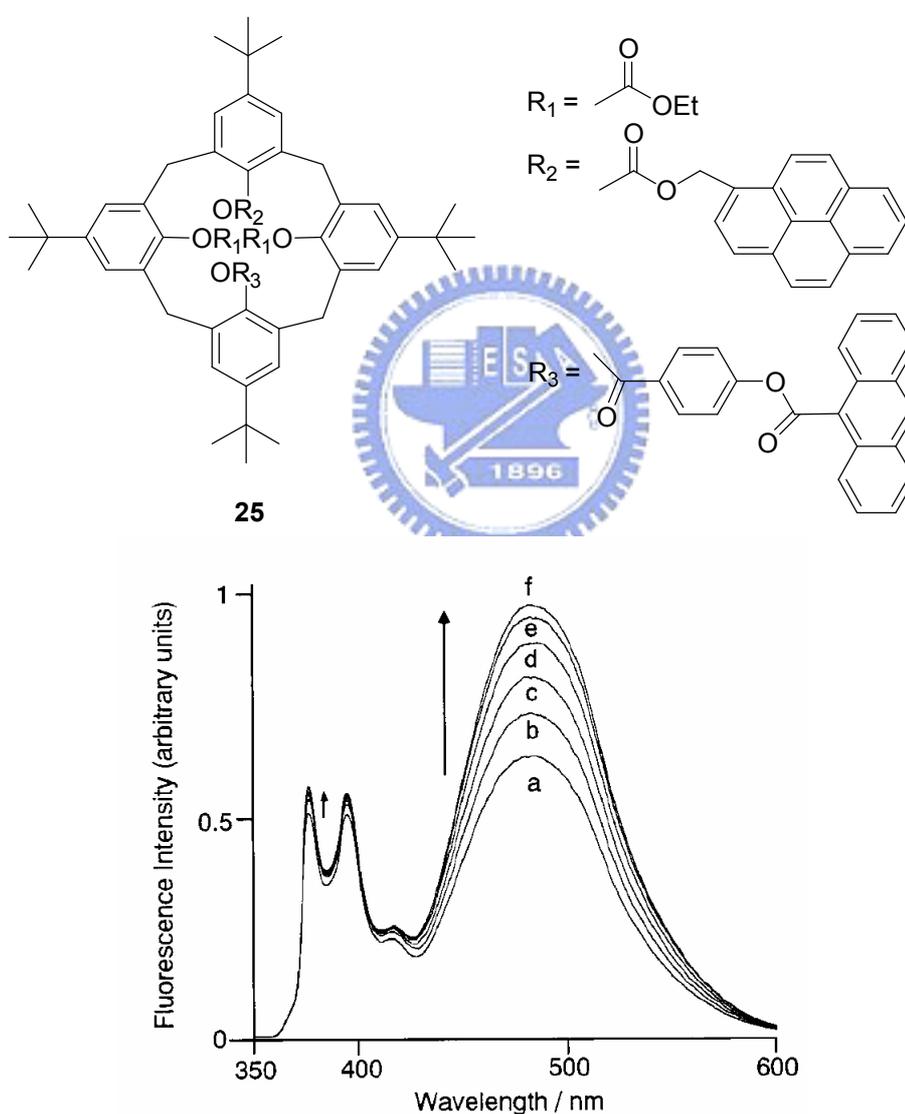
芳杯於單體-激態複體系統螢光感測器之研究，於 1992 年由日本科學家 T. Jin 合成化合物 **24**，在芳杯下緣 25,27 位置修飾一對芘 (pyrene)，當化合物 **24** 未與鈉離子錯合時，此對芘螢光基團會互相靠近形成激態複體；反之，若化合物和鈉離子錯合時，兩個芘螢光基團無法靠近形成激態複體，造成激態複體的螢光強度減弱，意即隨著鈉離子濃度增加，激態複體的螢光強度遞減，如圖二十六所示。⁴⁷



圖二十六 Na^+ 與化合物 **24** 錯合之螢光放射光譜，鈉離子濃度分別為 (a) 0，(b) 2.9，(c) 5.8，(d) 12，(e) 33，(f) 82，(g) 428 μM 。

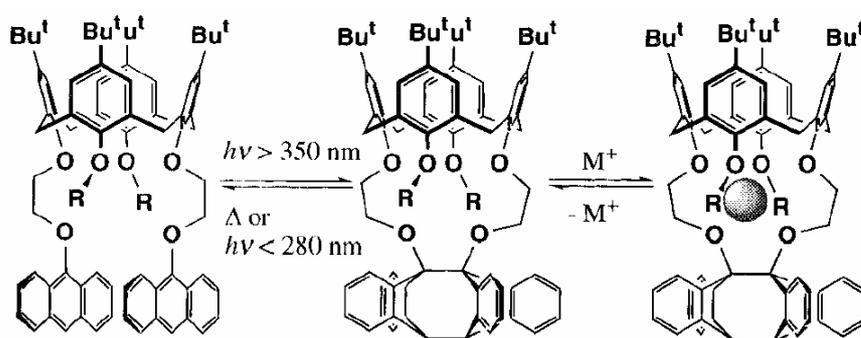
1.7.1.2.1 其他光化學反應

日本科學家 T. Jin 合成出化合物 **25**，於芳杯下緣分別修飾一個推電子基團苊及一個拉電子基團蒽 (anthracene)，可進行分子內螢光之能量轉移 (Intramolecular Fluorescence Energy Transfer)，其原理為分子在吸收光之後，分子內的推電子基團和拉電子基團產生了偶極-偶極的作用力，於是能量便從推電子基團轉移至拉電子基團，可利用此現象增加芳杯對於金屬離子的篩選能力，如圖二十七所示。⁴⁸



圖二十七 Na²⁺與化合物 **25** 錯合之螢光放射光譜，鈉離子濃度分別為 (a) 0，(b) 5.8，(c) 17.4，(d) 46.3，(e) 104，(f) 218 μM 。

另一個例子為日本科學家 S. Shinkai 於 1992 年合成化合物 **26**，於芳杯下緣修飾兩個蔥，此化合物本來是呈現開放式 (open form)，當照射波長為 350 nm 之紫外光，則會形成關閉式 (close form)，經由加熱或是照射波長短於 280 nm 之紫外光，則可回復為開放式，其中，關閉式可有效的錯合鈉離子，如式圖六所示。⁴⁹



26

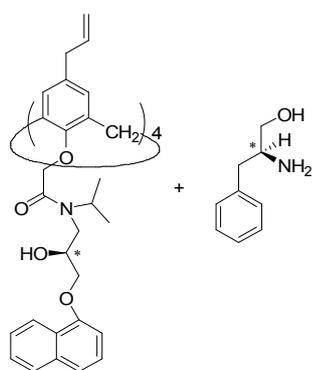
式圖六 化合物 **26** 之開放式與關閉式的構形互變

1.7.1.3 螢光於掌性分子之偵測

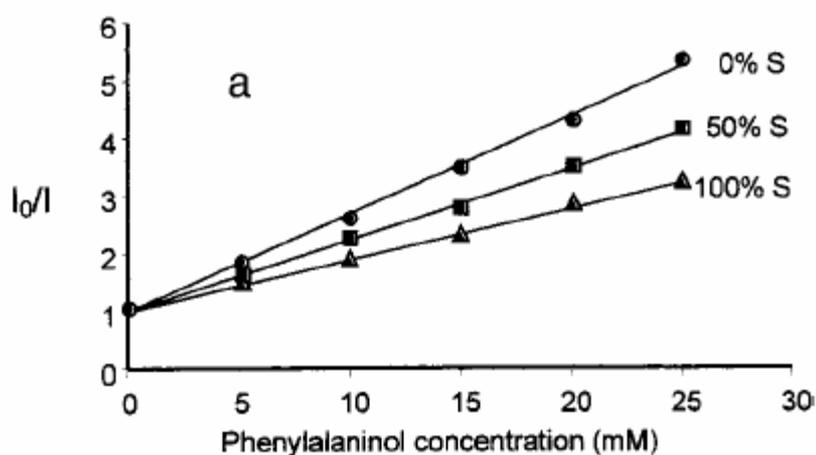
在有機、分析乃至於生化領域中，辨識和分離鏡像異構物 (enantiomers) 一直是非常熱門的研究，因此設計出具有掌性的芳杯 (chiral calixarene) 即是重要的發展趨勢。

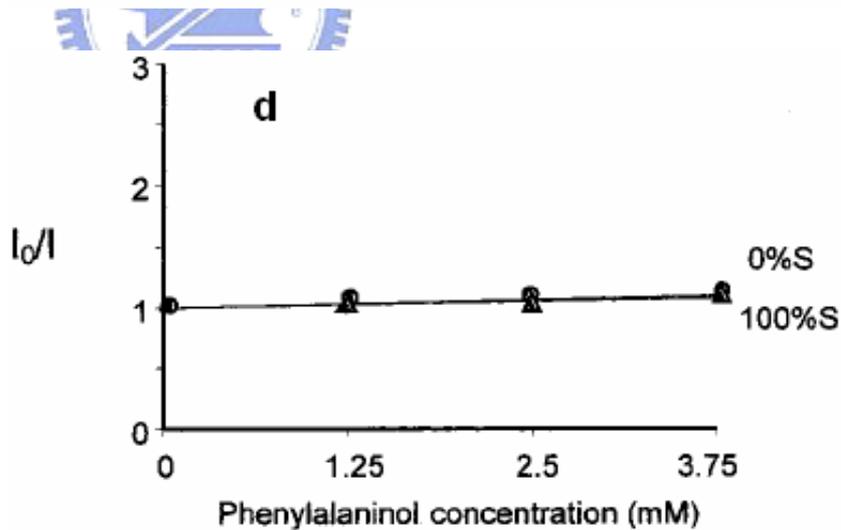
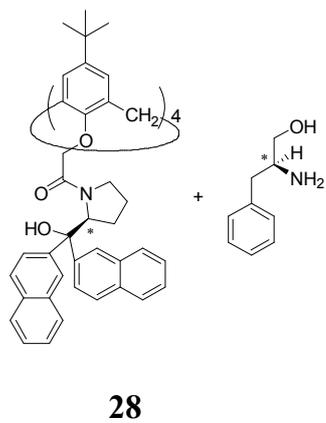
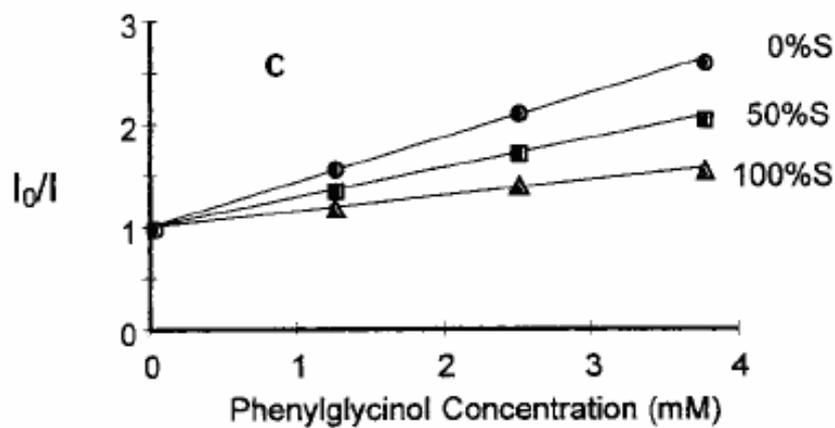
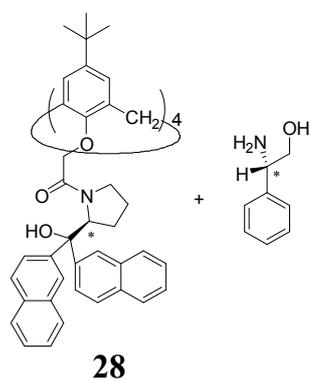
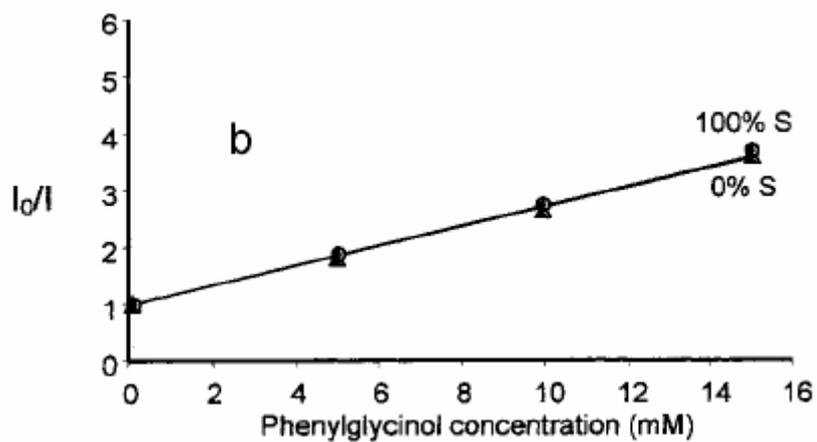
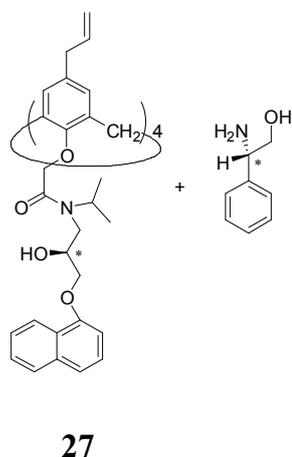
一般掌性的芳杯大致分為兩大類型：一為本身構形即具有掌性，⁵⁰ 二為在其上緣或下緣接上掌性基團。⁵¹ 於 2002 年，愛爾蘭科學家 D. Dermot 等人在芳杯下緣修飾含萘基的掌性多官能基取代，以其羥基與羰基作為錯合輔助基，藉由萘基良好的螢光性質，作為偵測錯合情形的指標，篩選掌性的醇或胺類，其結果如圖二十八所示。⁵²

當羰基與掌性中心相距四個原子時，由於所提供錯合之空間較大，可選擇性的與較大的掌性分子錯合；反之，若羰基與掌性中心僅相距三個原子時，則與小的掌性分子有較佳的錯合效果。



27





圖二十八 含萘基之芳杯與掌性分子錯合的 Stern-Volmer plots

1.7.2 芳杯與其他超分子結合之應用

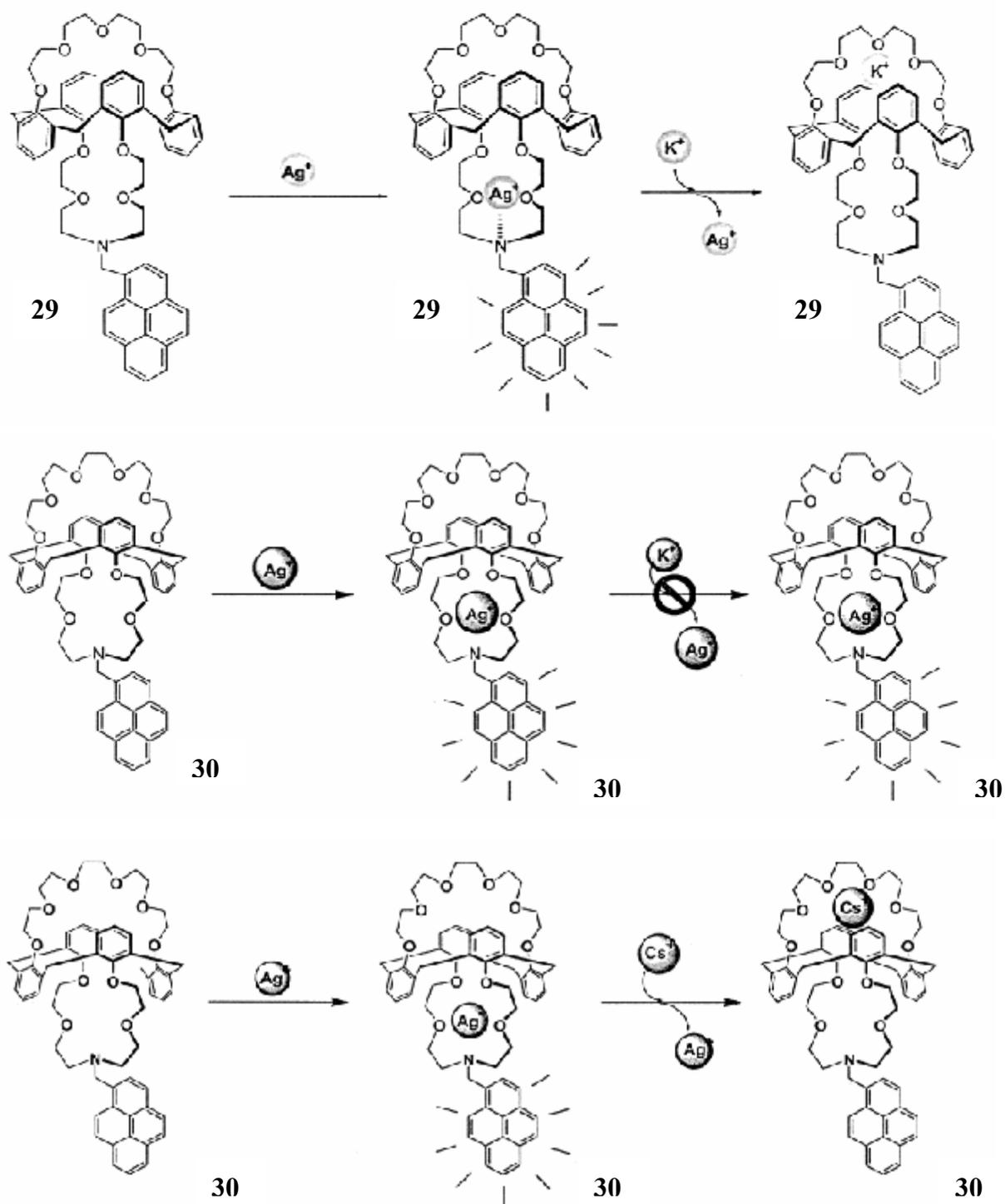
不同的超分子有其不同的特性，如環糊精 (cyclodextrins) 獨特的生物相容性以及具有不對稱性，使其在製藥或是近來熱門的生物科技應用上有獨到之處；紫質 (porphyrin) 具有極好的金屬鍵結能力和感光特性，因此常利用紫質來作為光感應的應用。冠醚對於金屬的錯合能力早已被廣為應用，在有機反應中，經常利用冠醚來作為相轉移催化劑，將金屬離子從水相轉移到有機相中，藉由修飾不同的大小或官能基來控制冠醚對金屬的選擇性。而芳杯因為構性穩定，若能藉由上下緣的官能基修飾、或是連結其他超分子當作修飾，則可將兩者的優點結合在一起。

芳杯和冠醚或紫質結合在一起的研究相當多，除了提升錯合金屬的能力之外，亦有一些有趣的特殊現象，例如結合芳杯與冠醚而形成的分子針筒、分子跳繩，⁵³ 近期更是發展到分子跆拳道，⁵⁴ 如式圖七所示。

化合物 **29** 可以和銀離子、鈷離子、銅離子、以及鉛離子產生錯合，並且放出螢光，此現象稱為錯合螢光增強效應 (chelation-enhanced fluorescence, CHEF)，而化合物 **29** 和鉀離子、銻離子錯合時，卻無法放出螢光，原因在於金屬離子會選擇有利的錯合位置，當金屬離子錯合在冠醚的部份，則無法對含氮冠醚上的芘產生影響，所以不會產生螢光。然而，就化合物 **29** 這個系統而言，並不會發生錯合兩個金屬離子的情形，除了兩個金屬離子之間的靜電排斥力之外，錯合一個金屬離子後會改變化合物的構形，導致無法有效的錯合第二個金屬離子。

化合物 **30** 與化合物 **29** 類似，差別在於冠醚的大小，因此化合物 **30** 的冠醚的孔洞大小便不再適合鉀離子，反而是錯合體積較大的銻離子。當化合物 **30** 已經錯合銀離子時，加入銻離子則會藉由金屬離子之間的排斥力，將銀離子從含氮冠醚中踢走，再藉由螢光的產生與否來判斷離子的進入一

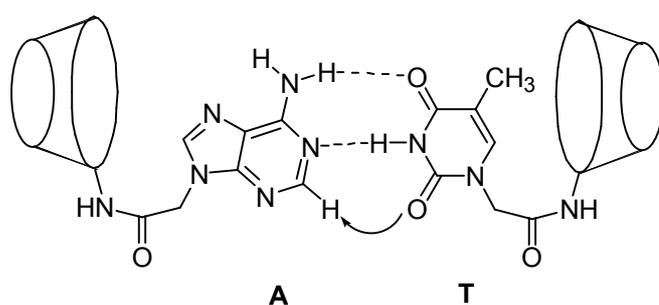
踢走現象 (coming-in and kicking out)，就如同跆拳道一般，因此將這樣的現象稱之為分子跆拳道。⁵⁴



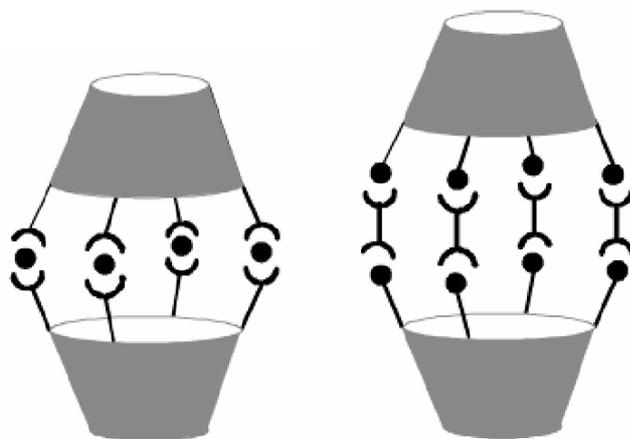
式圖七 芳杯和冠醚、含氮冠醚形成的分子跆拳道

利用非共價鍵，如氫鍵或是金屬配位鍵，組合兩種超分子形成分子膠囊 (molecular capsules) 或是分子籠 (molecular cages)，利用芳杯類似半球形的結構，以面對面的方式自組合產生二聚物，可以得到固定且接近球形的孔洞。例如，J. Rebek、⁵⁵J. de Mendoza、和 A. Pochini⁵⁶ 等人即利用氫鍵在非極性溶劑中，將芳杯自組合成二聚物，即分子膠囊；S. Shinkai 則是在芳杯中引入醯胺基，利用銅離子和醯胺基產生金屬配位鍵，形成另一種分子膠囊；⁵⁷ 或是在不同芳杯上分別修飾可配對的鹼基對，如腺嘌呤 (adenine, A) 和胸腺嘧啶 (thymine, T)，則相同芳杯本身即可藉由氫鍵產生自組合，若將兩種相對之芳杯等量混合之後，則可以觀察到配對的自組合模式，如圖二十九所示；⁵⁸ 另外，也可以利用兩個修飾配位基的芳杯與四個金屬離子產生金屬配位鍵，⁵⁹ 反之，以兩個修飾成具有四個金屬離子的芳杯和四個配位基自組合，皆可產生分子籠，如圖三十所示。⁶⁰

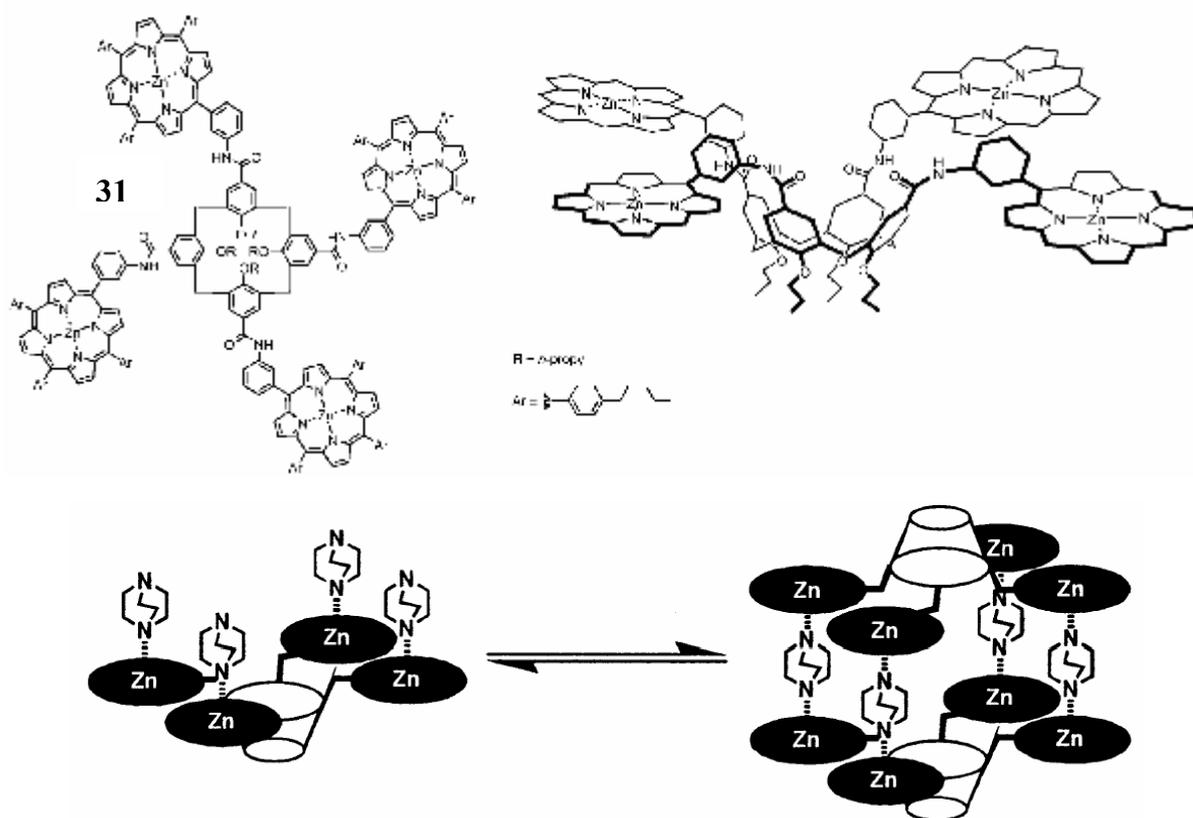
化合物 31 為芳杯上緣修飾四個紫質，化合物 31 利用紫質錯合具有五配位的鋅離子，當紫質提供四個配位基時，鋅離子為滿足五配位的需求，會傾向自組合成更大的結構。如圖三十一所示。⁶⁰



圖二十九 鹼基對形成的分子膠囊



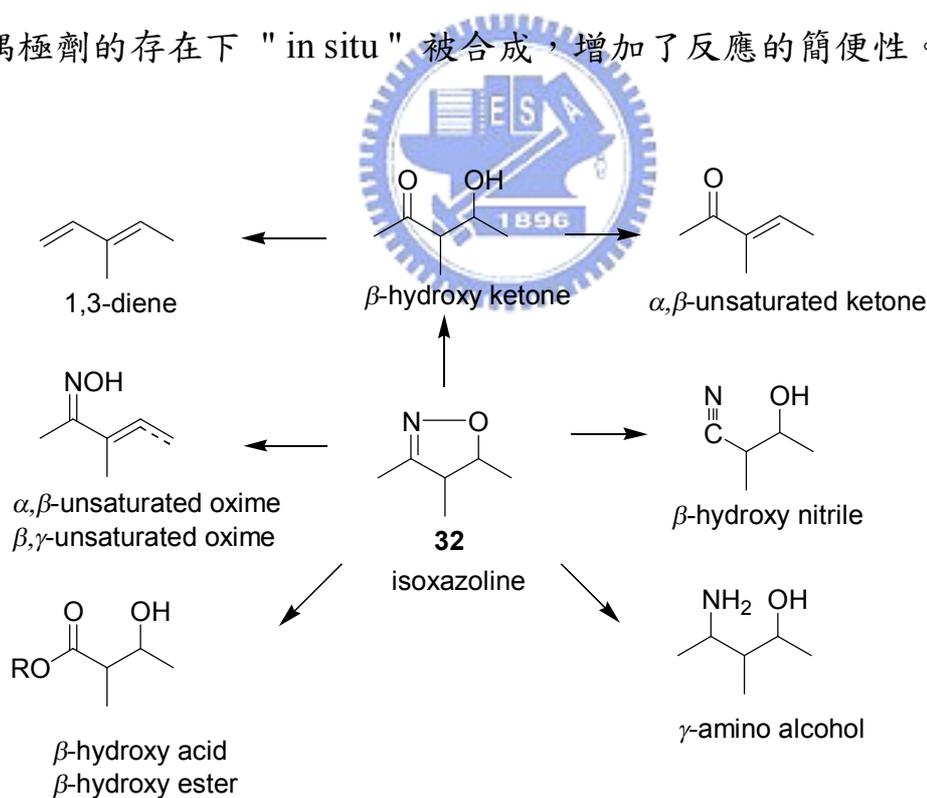
圖三十 利用金屬配位鍵所形成的分子籠，其中●表示金屬離子



圖三十一 化合物 31 之結構、可能構形之側面圖、與分子籠模型

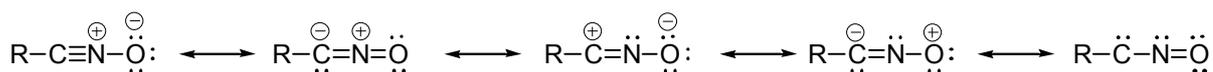
1.8 1,3-偶極環化加成反應

1,3-偶極環化加成反應 (1,3-dipolar cycloaddition reaction) 提供了一種合成五員雜環化合物極為有效的方法，其多變性使之廣泛應用於天然物的全合成系統中。1961年，Huisgen⁶¹將腈氧化物 (nitrile oxides) 歸類為1,3-偶極化合物的一員並可進行 [3+2] 環化加成反應。在許多偶極化合物中，腈氧化物被廣泛應用於有機合成的原因是：(1) 能有效增加1,3-偶極環化加成反應的反應性，並可適用於多種親偶極劑 (dipolarophile)；⁶² (2) 所形成的五員雜環中如 isoxazoline **32** 是合成許多功能性產物的極佳中間體，可再衍生為 γ -amino alcohol、 α,β -unsaturated oxime、 β -hydroxy ketone 或 β -hydroxy nitrile 等多種官能基團，⁶³ 如式圖八所示；(3) 腈氧化物能在欲反應之親偶極劑的存在下 "in situ" 被合成，增加了反應的簡便性。

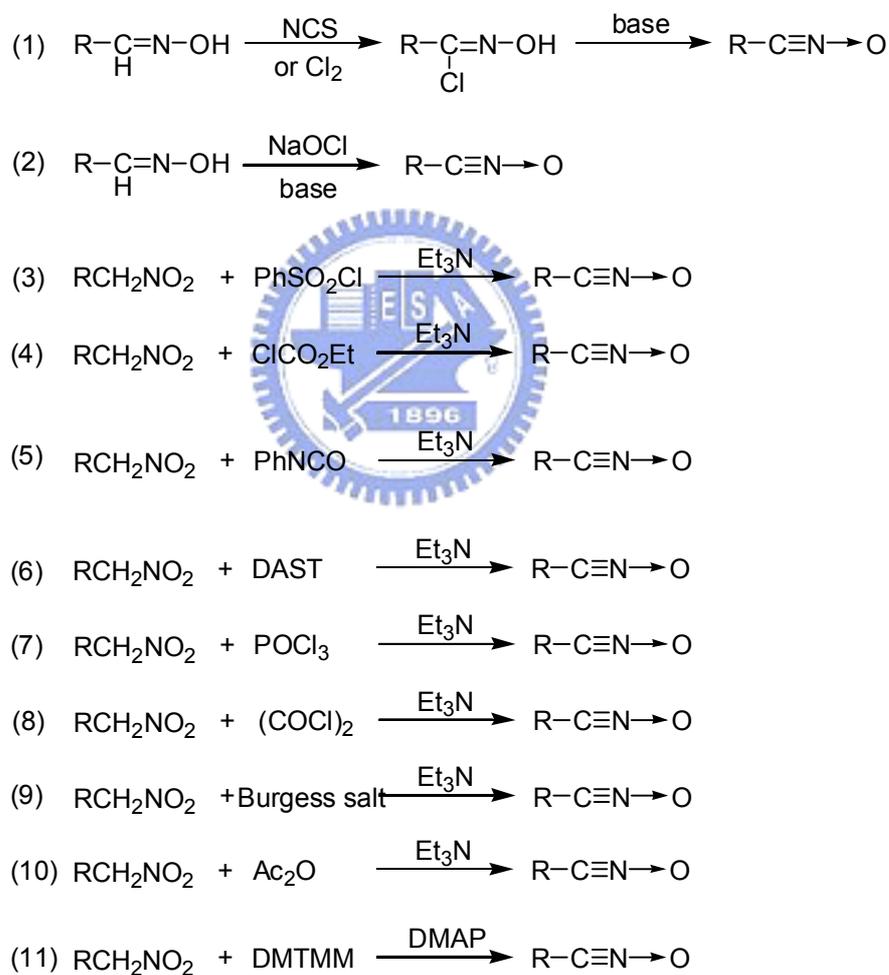


式圖八 由 isoxazolines 衍生之產物類型

腈氧化物需要以共振式表示，如式圖九，但是為了便於表達，將共振式簡化為 $R-C\equiv N\rightarrow O$ 。其合成方法已臻健全，在此僅列舉數種常用且有效的合成方式，如式圖十所示。



式圖九 腈氧化物之共振式

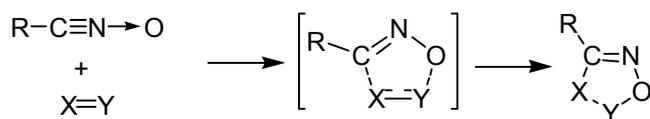


式圖十 腈氧化物之合成方法

方法 (1) ⁶⁴ 是先將肟 (oxime, 表達為 $R_1R_2C=N-OH$) 以 *N*-氯代丁二

醯亞胺 (NCS, *N*-chlorosuccinimide) 或氯氣將之氯化成 hydroximoyl chloride (或稱為 hydroximic acid chloride), 在鹼性條件下, 脫去鹽酸形成產物; 方法 (2)⁶⁵ 起始物仍為肟, 利用次氯酸鈉水溶液將其氯化, 同時在催化量的鹼性溶液中, 脫去鹽酸形成產物; 方法 (3)、(4) 則是根據 Shimizu 方法,⁶⁶ 將一級硝基烷類在三乙胺當作鹼的條件下, 進行脫氫反應, 再與苯磺醯氯 (PhSO₂Cl, benzenesulfonyl chloride) 或是氯甲酸乙酯 (ClCO₂Et, ethyl chloroformate) 進行脫氯反應、重排脫氫反應得到產物; 方法 (5) 是根據 Mukaiyama 方法,⁶⁷ 將一級硝基烷在三乙胺的鹼性環境下進行脫氫, 再與自身的一級硝基烷進行加成、氫化反應, 脫去胺基甲酸 (carbamic acid) 得到產物; 而方法(6)–(10)⁶⁸ 則是將一級硝基烷在三乙胺的鹼性條件中脫氫, 並與不同的脫水劑反應得到產物; 方法(11)⁶⁹ 則是利用一種含有三個氮和三個碳所組成的環狀化合物 DMTMM (4-(4,6-dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium chloride) 將一級硝基烷轉變為腈氧化物, 並添加 DMAP (4-dimethylaminopyridine) 限制親偶極試劑, 使其與腈氧化物可進行環化加成反應。

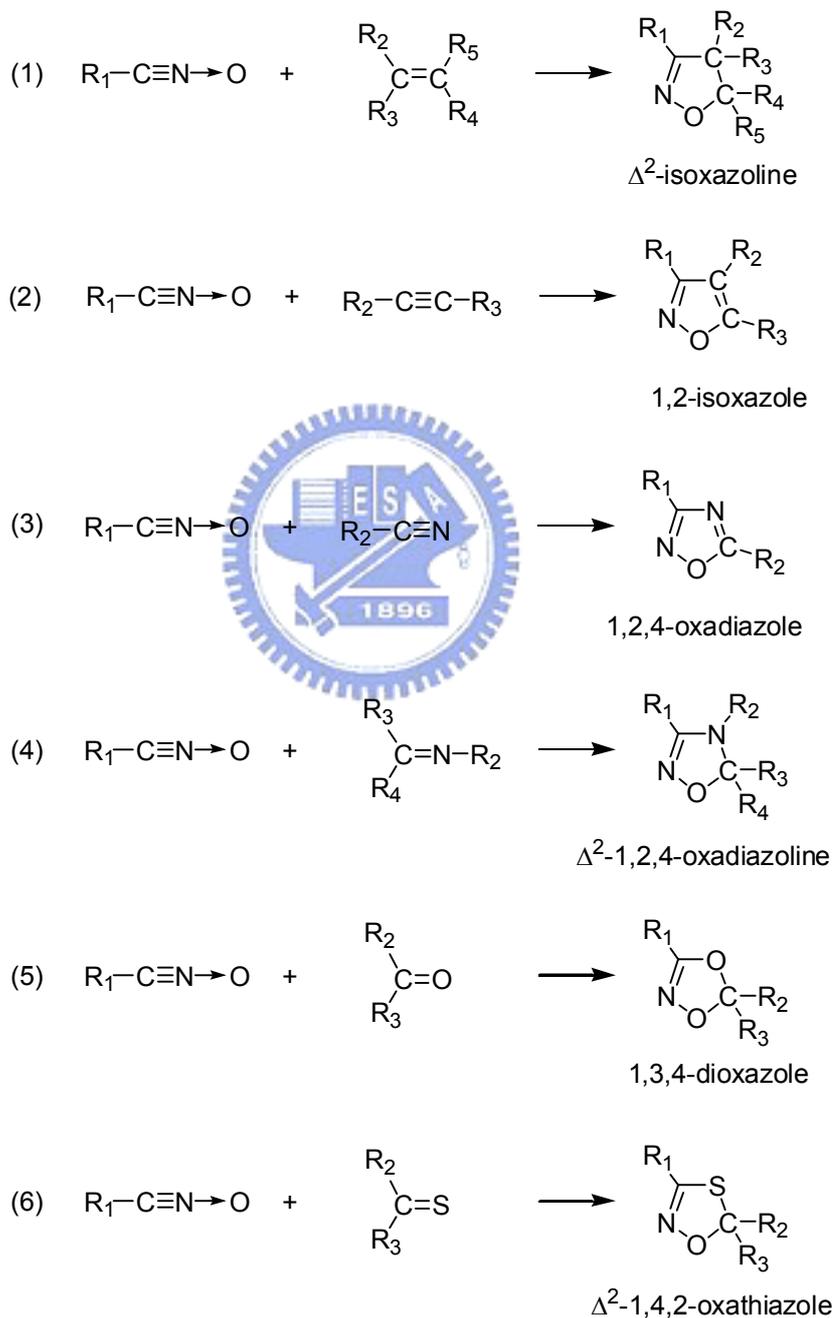
腈氧化物與不同的不飽和官能基之親偶極試劑進行 1,3-偶極環化加成反應, 反應機制如式圖十一所示。



式圖十一 腈氧化物進行 1,3-偶極環化加成反應機制

1,3 偶極環化加成反應不僅能與烯類及炔類反應, 亦能應用於不同型態的不飽和系統, 例如: C=O、C=S、C=N、C≡N 等官能基, 因受到腈氧化

物與親偶極劑間軌域能階差大小影響，使其反應性具有 $C=N > C=S > C=C > C\equiv N > C=O$ 的傾向。⁷⁰ 當通式中的 $X=Y$ 分別為 $C=C$ 、 $C\equiv C$ 、 $C\equiv N$ 、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 時，所得的五員雜環產物分別命名為 Δ^2 -isoxazolines、1,2-isoxazoles、1,2,4-oxadiazoles、 Δ^2 -1,2,4-oxadiazolines、1,3,4-dioxazoles、 Δ^2 -1,4,2-oxathiazoles 等，如式圖十二所示。⁷¹



式圖十二 1,3-偶極環化加成反應之產物

